

**ALVEOLAIRE
ZUURSTOFSPANNING
EN LONGCIRCULATIE**

Long Medical Library

Long Medical Library
SAN FRANCISCO

H. HEEMSTRA

ALVEOLAIRE ZUURSTOFSPANNING EN
LONGCIRCULATIE

ALVEOLAIRE ZUURSTOFSPANNING EN LONGCIRCULATIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE
RECTOR-MAGNIFICUS Dr. W. H. ARISZ,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG
18 FEBRUARI 1948, TE 16 UUR

DOOR

HIEPKE HEEMSTRA
ARTS

GEBOREN TE GRONINGEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aan mijn Ouders
Aan mijn Vrouw

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Lectoren van de Medische en Natuurphilosophische Faculteiten te Groningen, mijn erkentelijkheid voor het genoten onderricht te betuigen.

In het bijzonder ben ik U, Hooggeleerde B u y t e n d i j k, dankbaar voor Uw onderwijs en Uw leiding, waaraan Gij een apart karakter wist te geven. Gij hebt er steeds naar gestreefd de eigen wetmatigheid, die het levende organisme vertoont, in het licht te stellen en daarmee onze gezichtseinder, die zozeer geneigd is beperkt te blijven tot een mechanistische beschouwing van het gedrag der levende materie, verruimd. Ik zie het dan ook als een voorrecht, na mijn opleiding tot arts met U in persoonlijk contact te hebben kunnen treden.

Nu reeds gedurende ruim zeven jaren, Hooggeleerde D i r k e n, Hooggeachte Promotor, heb ik onder Uw directe leiding mogen werken. Door Uw voorbeeld en door Uw opofferende samenwerking weet Gij anderen met belangstelling en liefde voor het vak te bezielen. Uw inzicht heeft ook bij dit onderzoek de weg gewezen en Uw critische geest en experimentele vaardigheid hebben het mogelijk gemaakt deze weg te bewandelen. In de bewogen jaren, die achter ons liggen, heb ik Uw vriendschap op prijs leren stellen.

Hooggeleerde d e H a a n, de bereidwilligheid, waarmee Gij mij bij de bewerking van microscopische praeparaten tegemoet getreden zijt en de critische beoordeling, die ik bij deze en andere gelegenheden van U mocht ontvangen, waren voor mij van grote waarde.

Hooggeleerde V o s, herhaaldelijk heb ik ook U om bijstand verzocht bij de bewerking en de beoordeling van praeparaten. Gij waart nooit moede hiertoe Uwe medewerking te verlenen. Voor Uw hulp en belangstelling betuig ik U mijn hartelijke dank.

Hooggeleerde B r i n k m a n, de goede nabuurschap tussen het fysiologisch-chemisch en het fysiologisch laboratorium is ook aan dit onderzoek ten goede gekomen. Niet alleen heb ik gebruik gemaakt van een door U ontworpen methode voor het bepalen der arteriële zuurstofverzadiging, maar bovendien zijn Uw critische opmerkingen en Uw grote kennis van de litteratuur veelal van groot nut voor mij geweest. Uw belangstelling en steun heb ik zeer gewaardeerd.

Aan de wetenschappelijke en technische staf van het fysiologisch laboratorium ben ik dank verschuldigd voor de prettige samenwerking en voor de hulp, die mij bij de bewerking en de publicatie van dit proefschrift geboden is. Maar ook aan alle anderen, die mij op enigerlei wijze behulpzaam zijn geweest, komt een woord van oprechte dank toe.

INHOUD

	Pag.
HOOFDSTUK I.	
Probleemstelling	11
Litteratuuroverzicht	
A. Methoden voor de afzonderlijke ventilatie van een gedeelte der longen	13
B. Bloedcirculatie in afzonderlijk geventileerde longdelen	15
C. De invloed van zuurstofgebrek op de longvaten	18
HOOFDSTUK II.	
Methoden om verandering in de doorstroming van één long bij het levende dier aan te tonen	
Inleiding	22
A. Longdoorstroming en de verzadiging van het gemengd arteriële bloed („verzadigingsmethode”)	25
B. Longdoorstroming en zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed („spanningsmethode”)	
Inleiding	26
Bepalingen in bloed	28
Gebruikte methode	32
Nauwkeurigheid der methode	38
C. Longdoorstroming en meting van de zuurstofopname van rechter- en linkerlong afzonderlijk („spiographische methode”)	
Inleiding	43
Beschrijving der gebruikte apparatuur	45
Toelaatbaarheid der methode	46
D. Algemene hulpmiddelen	
1. Trachea-diviseur	51
2. Het maken van gasmengsels	52
3. Bepaling van „alveolaire” gasspanningen bij het konijn	53
4. Aërosolen	57
E. Verloop van de proeven	58
HOOFDSTUK III.	
Resultaten	
A. Arterieel zuurstofgehalte en zuurstofopname van de longen afzonderlijk bij het eenzijdig ademen van zuurstofarme gasmengsels	61
B. Quantitatieve gegevens over de circulatie in de stikstoflong	76
C. De invloed van hoge zuurstofspanningen	85
D. Het herstel tot de normale toestand door opheffen van de locale zuurstofnood	89

HOOFDSTUK IV.

Bespreking der resultaten

A. De aard van de functionele veranderingen in de long bij het eenzijdig ademen van zuurstofarme gasmengsels	92
B. Physiologische betekenis	98
C. Pathologische betekenis	109

HOOFDSTUK V.

Het mechanisme van de werking van een lage alveolaire zuurstofspanning op de longvaten

Inleiding	115
------------------	-----

Nerveuze invloeden

A. Anatomie der vasomotorische longinnervatie	116
B. Extirpatie van de bovenste thoracale sympathische ganglia bij het konijn	119
C. Het effect van eenzijdige sympathectomie en vagotomie op de normale longcirculatie	120
D. Het verloop van de vaatvernauwing door zuurstofgebrek in de „gedenerveerde” long	124

Humorale invloeden

Inleiding	128
A. Proeven met koolzuur	129
B. Proeven met adrenaline	131
C. Proeven met acetylcholine en choline	135
D. Proeven met histamine	140
E. Proeven met novocaïne	154

HOOFDSTUK VI.

Aard en plaats van de vaatvernauwing in de stikstoflong	157
--	-----

SAMENVATTING	162
---------------------	-----

SUMMARY	168
----------------	-----

LITTERATUURLIJST	174
-------------------------	-----

HOOFDSTUK I

Probleemstelling

De aanleiding tot het onderzoek, dat in dit proefschrift wordt beschreven, was een verschijnsel, dat zich als complicatie voordeed bij proeven, welke met een geheel ander doel werden verricht. Deze proeven hadden betrekking op de resorptie van gassen uit een pneumothorax bij het konijn. De samenstelling van het pneumothoraxgas is afhankelijk van de samenstelling van de alveolairlucht in de aangrenzende en — in mindere mate — in de contralaterale long en voorts van de gasspanningen in de omringende weefsels.

Getracht werd deze factoren zoveel mogelijk onafhankelijk van elkaar te laten variëren. Hiertoe was het in de eerste plaats nodig de beide longen afzonderlijk te ventileren. Daardoor kunnen de pneumothorax-long en de andere long gassen van verschillend zuurstofgehalte ademen. Zodoende kan men de samenstelling van de alveolairlucht in de afzonderlijke longen binnen zekere grenzen veranderen en tegelijkertijd er voor zorgen, dat de zuurstofspanning van het arteriële bloed — een mengsel van bloed afkomstig uit beide longen — constant blijft. Zolang dit het geval is, mag men veronderstellen, dat ook de zuurstofspanning van de overige weefsels rondom de pneumothorax (thoraxwand, diaphragma) dezelfde waarde behoudt. De invloed van variaties in samenstelling van de alveolairlucht van beide longen op het pneumothoraxgas laat zich dan bestuderen, zonder dat men rekening behoeft te houden met wisselingen van de zuurstofspanningen in de omringende weefsels.

Een afzonderlijke ventilatie van beide longen is mogelijk door middel van een „trachea-diviseur”, waardoor de trachea tot op de bifurcatie in twee kanalen wordt verdeeld. Ademen linker- en rechterlong gassen met verschillend zuurstofgehalte, dan zal ook het bloed in deze longen in ongelijke mate met zuurstof verzadigd worden. Na de menging van beide soorten bloed in het linkerhart kan men spreken van „gemengd arteriële bloed”. Het zuurstofgehalte hiervan is afhankelijk van het zuurstofgehalte van het bloed uit linker- en rechterlong en van de hoeveelheden, die zich gemengd hebben („doorstromings-” of „circulatieverhouding”). Bij menging van gelijke hoeveelheden bloed met een zuurstofverzadiging van respectievelijk 70% en 90% resulteert een verzadiging van 80% (afgezien van de opgeloste zuurstof). Hetzelfde zou geschieden bij menging van dezelfde hoeveelheden bloed met 65% en 95% verzadiging. Hieruit blijkt, dat het in beginsel mogelijk is de samenstelling van de alveolairlucht te variëren en toch de arteriële verzadiging en zuurstofspanning constant te houden.

Bij de praktische uitvoering van dit principe deed zich echter de merkwaardige en toentertijd zeer ongewenste complicatie voor, dat de zuurstofverzadiging van het gemengd arteriële bloed niet constant bleef ondanks het feit, dat aan de samenstelling der inspiratielucht van linker- en rechterlong niets werd gewijzigd. Wanneer bijv. één long zuurstof ademde en de andere een zuurstofarm gasmengsel, zodat de verzadiging van het bloed in de art. carotis aanvankelijk een waarde had van

ongeveer 80%, steeg deze waarde in de loop van 8 à 10 uren — een tijdsduur, die voor de studie van veranderingen van de samenstelling van het pneumothoraxgas noodzakelijk is — tot bijna 100%. Alras bleek, dat dit verschijnsel ook zonder de aanwezigheid van een eenzijdige pneumothorax optrad.

Een nadere analyse leek wenselijk, omdat een dergelijke, langzaam optredende reactie in de litteratuur onbekend was en voor de studie van de longfunctie van belang zou kunnen zijn. In de eerste plaats is nagegaan, onder welke omstandigheden het verschijnsel optreedt en waaraan het moet worden toegeschreven. Voorts is ook gepoogd te onderzoeken, door welk mechanisme het tot stand komt.

In het litteratuuroverzicht (hoofdstuk I) worden verschillende methoden besproken voor afzonderlijke ventilatie van één long of een gedeelte daarvan. Hierbij is voornamelijk gelet op het belang van deze methoden voor de studie van de longcirculatie, omdat daarop in dit proefschrift de nadruk zal vallen. Om dezelfde reden wordt een overzicht gegeven van hetgeen bekend is over de invloed van zuurstofgebrek op de longcirculatie. Niet zozeer de gevolgen van een algemene hypoxaemie als wel die van locale hypoxie op de longvaten zijn voor ons onderwerp van belang.

Hoofdstuk II is gewijd aan de methoden, welke door mij zijn gebruikt voor het onderzoek van de longcirculatie. Drie verschillende onderzoeksmethoden vonden toepassing, welke ten dele elkaar aanvullen, ten dele ook eenzelfde gebied bestrijken. Het gemeenschappelijke aan alle drie methoden was de toepassing van een trachea-diviseur, waardoor het zuurstofgehalte in beide longen afzonderlijk kon worden gewijzigd.

De eigen proeven, welke gegevens opleveren voor de analyse van het gevonden verschijnsel en betrekking hebben op de omstandigheden, waaronder het optreedt, worden beschreven in hoofdstuk III. Een discussie van de resultaten volgt in hoofdstuk IV.

Het volgende hoofdstuk (V) omvat een beschrijving en bespreking van proeven, uitgevoerd met de bedoeling het mechanisme der reactie op te sporen. De mogelijkheid, zowel van een nerveus als van een humoraal proces, wordt in beschouwing genomen. Een volledige analyse van het verschijnsel is niet bereikt. Toch verschaft de studie van de processen, welke aan de reactie ten grondslag kunnen liggen, een inzicht in de fysiologische en pharmacologische factoren, die op de longcirculatie werken. Zo wordt onder meer de invloed van doorsnijding van autonome zenuwbanen op de longcirculatie besproken, evenals het effect van pharmaca.

In hoofdstuk VI tenslotte wordt getracht de gevonden reactie, die een vaatvernauwing blijkt te zijn, nader te localiseren. Verschillende mechanische factoren, die tot een wijziging van de vaatwijdte in de long zouden kunnen voeren, worden aan de hand van enkele experimentele gegevens besproken.

Een samenvatting (pg. 162) vormt de afsluiting van het proefschrift.

Litteratuuroverzicht

A. Methoden voor de afzonderlijke ventilatie van een gedeelte der longen.

Het te beschrijven onderzoek heeft tot doel de invloed van lokaal zuurstofgebrek op de longvaten te bestuderen. Een lage zuurstofspanning kan men slechts op een deel van het ademend oppervlak laten inwerken, omdat anders de zuurstofvoorziening van het organisme als geheel in gevaar komt. Algemene effecten zullen dan de gevolgen van de lokale inwerking van een lage zuurstofspanning vertroebelen.

Om deze reden is het nodig, een deel van de longen (bijv. één van beiden) een afzonderlijke ademweg te verschaffen.

Björckman (1934) en Frenckner (1934) noemen verschillende auteurs, die methoden hebben toegepast, waarbij de ademplucht van beide longen wordt gescheiden. De experimentele doelstellingen lopen zeer uiteen en alleen in methodisch opzicht bestaat er verband met het hier behandelde onderwerp. Het principe om een deel van de longen in verbinding te brengen met een aparte „Lungenkatheter”, ingebracht in een bronchus, is het eerst aangegeven door Pflüger en in toepassing gebracht door Wolffberg (1871) voor de bepaling van de spanning der bloedgassen in de longcapillairen bij de hond. Bij de mens hebben Loewy en von Schrötter (1905) een soortgelijke methode toegepast. Claude Bernard (1875) heeft een dier met één long koolzuur en met de andere lucht laten ademen, zonder evenwel de techniek te beschrijven.

De luchtdichte verbinding van een (hoofd-)bronchus met een canule of katheter kan op twee manieren verkregen worden: door de canule met een ligatuur in de bronchus te bevestigen of door het eind van de canule te voorzien van een opblaasbare rubbermanchet, welke de ruimte tussen canule en bronchus opvult.

De eerstgenoemde methode is toegepast door Maar (1902, 1904) bij schildpadden, die zich hiertoe bijzonder lenen door de hoog aan de hals gelegen bifurcatie en bij konijnen, waar een ingrijpende operatie in het gebied van de longhilus moet worden uitgevoerd.

Churchill en Agassiz (1926) binden eveneens twee canules in bij katten. In tegenstelling tot Maar, die zijn canules bij het konijn invoert in beide hoofdbronchi via een gat in de trachea even boven de bifurcatie, brengen zij vanuit een hoger gelegen opening twee speciaal gevormde koperen buisjes in de linker hoofdbronchus en in het onderste deel van de trachea.

Moore (1927, 1931) en Moore en Cochran (1939) gebruiken ongeveer dezelfde techniek bij honden, doch zijn later overgegaan tot een andere vorm van canule, welke overeenkomst vertoont met die van Werigo (zie onder). Dóór een wijde buis, welke in de trachea wordt ingebonden, loopt een langere, nauwere buis, welke in de linker hoofdbronchus wordt bevestigd.

Ook Törning (1933) gebruikt een bronchuscanule bij konijnen, welke via een tracheaalcannule, bestemd voor de ventilatie van de andere long, naar buiten gebracht wordt.

Kuma (1925) bindt bij de hond na linkszijdige thoracotomie en na onderbinding van de linker hoofdbronchus distaal daarvan een canule in, verbonden met een rubberslang, welke door de thoraxwand naar buiten loopt. De rechterlong ademt via een tracheaalcanule.

Bij de andere methode worden één of beide longen luchtdicht met een canule verbonden, door middel van een rubbermanchet, welke opgeblazen kan worden. Head (1889) gebruikt een dergelijke canule in een hoofdbronchus voor de ene long en een tracheaalcanule, die de luchtweg vormt voor de andere long. Beide canules zijn naast elkaar geplaatst. Werigo (1892) laat de bronchuscanule dóór een wijde tracheaalcanule lopen, evenals Hess (1912) en von Rohden (1913).

Deze methode is voor klinisch gebruik geschikt gemaakt door Jacobaeus, Frencckner en Björkman (1932). Het gebruikte instrument, een dubbele bronchoscoop, wordt beschreven door Frencckner (1934). Het bestaat uit twee naast elkaar gelegen rechte buizen, waarvan de ene 8 cm korter is dan de andere. Het eind van de langste buis komt te liggen in een (linker) hoofdbronchus; de korte buis eindigt onderin de trachea.

Twee rubbermanchetten vlak boven de uitmondingen van de lange en korte buis zorgen voor een luchtdichte afsluiting. Zij kunnen opgeblazen worden door een fijn kanaaltje in de wand van het instrument. Bezançon en medewerkers (1936) hebben bij de mens een soortgelijke methode toegepast. Het ademen door deze starre buis is voor de proefpersoon bezwaarlijk en kan niet langer dan 10 à 15 minuten worden volgehouden. Dit wordt gedeeltelijk ondervangen door het gebruik van flexibele rubberkatheters met twee kanalen, zoals door Gebauer (1939) en door Zavod (1940) zijn beschreven. Doch ook dan is de ademhaling niet geheel normaal.

Maar (1902) en Dirken (1937) wijzen op het bezwaar, dat bij het inbinden van canules in de hoofdbronchi gemakkelijk de langs de bronchi verlopende zenuwen mede worden afgeklemd. Volgens Frencckner (1934) en Dirken (1937) bestaat bovendien grote kans op een niet te verwaarlozen stenose, vooral bij het konijn met zijn toch reeds zo nauwe ademwegen.

Deze bezwaren gelden niet bij het gebruik van de door Mathieu en Hermann (1925) beschreven „diviseur trachéale”, waarmee zij bij een hond de zuurstofopname van beide longen vergeleken. Na tracheotomie wordt een buis van ongeveer dezelfde wijde als de trachea naar beneden geschoven. Deze buis is door een sagittaal verlopende scheidingswand in twee even wijde kanalen verdeeld. De vorm van het distale einde is aangepast aan die van de bifurcatie, zodat, wanneer de buis tot op de carina wordt voortgeschoven, een volledige scheiding van de ademlucht van beide longen tot stand komt. Door middel van een ligatuur om de trachea wordt de diviseur vastgelegd in de juiste stand.

Uit de afbeeldingen bij de publicaties van Sakurai (1934) en Kurusu, Matsushige en Iba (1938) kan worden afgeleid, dat ook zij gebruik gemaakt hebben van een diviseur bij konijnen, waarschijnlijk bestaande uit twee aaneengesmolten glasbuizen.

Dirken (1937) heeft een metalen diviseur voor konijnen geconstrueerd, welke op hetzelfde principe is gebaseerd. Wanneer de juiste maat wordt gebezigd is de afsluiting zó goed, dat aan één zijde een overdruk van meerdere centimeters water kan worden aangebracht, zonder dat iets van een lek valt te bespeuren. Door middel van twee capillaire metaalbuisjes kan bovendien aan beide zijden lucht bij de bifurcatie worden weggezogen voor gasanalyse.

B. Bloedcirculatie in afzonderlijk geventileerde longdelen.

De bovenvermelde methoden zijn geschikt om gegevens te verzamelen over sommige factoren, die de longcirculatie rechtstreeks beïnvloeden.

De onderzoeken, welke betrekking hebben op het verband tussen mechanische factoren, zoals ademdiepte en ontplooiingsgraad van de long en de circulatie, zullen in het volgende niet worden vermeld. Besproken worden alleen die experimenten, waarin wordt nagegaan, welke invloed een verandering van de samenstelling der alveolairlucht heeft op de long-circulatie.

Bohr (1909) vermeldt proeven met afzonderlijke ventilatie van de longen, waarbij de invloed van een hoog en laag zuurstofgehalte in de inspiratielucht op de opname en afgifte van zuurstof en koolzuur wordt onderzocht bij het konijn. De circulatie in de longen wordt evenwel niet afzonderlijk besproken.

Bohr en Maar (1904) hebben de invloed van ozon op de long-functie onderzocht bij schildpadden en konijnen. Bij schildpadden, die met de rechterlong 0,2% ozon inademen, treedt eerst een kortdurende stijging van de zuurstofopname op, terwijl de koolzuurafgifte niet verandert. Het meest opvallend is evenwel de daaropvolgende daling van de zuurstofopname van deze long, ook na het ophouden van de ozon-inhalatie, welke slechts 15 minuten duurt. De koolzuurafgifte volgt in mindere mate de verandering van de zuurstofopname. Grove pathologisch-anatomische veranderingen waren niet aanwezig, doch een direct prikkelende en beschadigende werking van het ozon moet wel de oorzaak zijn. Volgens de auteurs bestaat er een stoornis in de secretorische functie van de long. Vasomotorische veranderingen zijn echter niet met zekerheid uit te sluiten. De mogelijkheid van een diffusiestoornis, bijv. door zwelling van de alveolairwand, wordt niet vermeld.

Bij konijnen is de primaire vergroting van de zuurstofopname afwezig. De daling is wel te zien, doch treedt in geringe mate ook op in de linkerlong, welke geen ozon heeft geademd.

Hess (1912) laat bij konijnen de linkerlong stikstof ademen en vindt hierin geen vermindering van de circulatie binnen 10 tot 20 minuten. Hij bepaalt hiertoe het zuurstofgehalte van het arteriële bloed vóór en tijdens stikstofademhaling en concludeert uit de grootte van de gevonden daling tot een onveranderde circulatie in de longen.

Moore en Cochran (1933) bepalen eveneens de verhouding van de hoeveelheden bloed, welke de rechter- en linkerlong doorstromen. Zij

wijzen erop, dat bij een arteriële zuurstofverzadiging (van het „mixed arterial blood”) van 100% ook het bloed uit iedere long voor 100% verzadigd moet zijn met zuurstof. De verhouding tussen de zuurstofopname der rechter- en linkerlong is volgens hen dan gelijk aan de circulatieverhouding. Een berekening van de bloedstroom door de afzonderlijke longen in absolute maat is in dit geval mogelijk, volgens de formule van Fick, wanneer naast de zuurstofopname van rechter- en linkerlong ook het zuurstofgehalte van het gemengd veneuze bloed, verkregen door punctie van het rechterhart, en het arteriële zuurstofgehalte worden bepaald.

Door bij honden één long stikstof te laten ademen en de andere zuurstof, konden zij de circulatie bij uitval van de zuurstofopname in één long bestuderen, zonder dat longcollaps optrad. De arteriële zuurstofverzadiging daalde tot 85,3% à 96,8%. Deze waarden kwamen vrijwel overeen met die, welke berekend waren, uitgaande van de veronderstelling, dat de circulatieverhouding van beide longen ongewijzigd was gebleven. De totale bloedstroom daalde in drie van de vijf gevallen.

Björkman (1934) vestigt bij een bespreking van bronchospirimetrische resultaten bij patienten er de aandacht op, dat een eenzijdig verminderde zuurstofopname niet alleen door een vermeerderde zuurstofopname aan de andere kant gecompenseerd dient te zijn, wil een arteriëel zuurstofdeficit vermeden worden, maar dat bovendien een deel van het bloed, dat anders in onveranderde toestand door pathologisch veranderde longgedeelten zou stromen, afgeleid moet worden naar gezonde delen. Wanneer een ziekteproces in één long een zekere uitbreiding heeft verkregen, gaat deze vermeerderde bloedstroom hoofdzakelijk door de andere long. Het ontbreken van een arteriëel zuurstofdeficit bij niet te ver voortgeschreden longtuberculose wijst op een verminderde doorbloeding van de zieke longgedeelten. Door bij de bronchospirimetrie arteriële bloedgasanalyses uit te voeren, bestaat volgens Björkman de mogelijkheid de verhouding der bloeddoorstroming in beide longen te bepalen. Bij zijn patienten-materiaal immers kan men niet van te voren zeggen of gelijke volumina bloed in rechter- en linkerlong evenveel zuurstof zullen opnemen. De verhouding van de zuurstofopname in beide longen behoeft dan niet gelijk te zijn aan die der circulatie. Bij gezonden daarentegen wordt het bloed volledig met zuurstof verzadigd en is de bloedcirculatie in elke long zonder meer evenredig met de zuurstofopname.

Het verband tussen longcirculatie en koolzuurafgifte is minder eenvoudig, omdat hierbij in sterkere mate rekening gehouden moet worden met de ventilatie. Björkman behandelt de correlatie tussen koolzuurafgifte, zuurstofopname en ventilatiegrootte. Hij merkt op, dat de veranderingen van koolzuurafgifte en zuurstofopname niet parallel lopen. Dit verschijnsel wordt ook reeds door Maar (1903, 1904) beschreven bij proeven met gescheiden ventilatie van beide longen bij schildpad en konijn, waarbij aan één zijde de longcirculatie wordt beperkt door verschillende graden van compressie van de art. pulmonalis.

Een verklaring hiervoor is reeds te vinden in het artikel van Krogh (1910), die de proeven van Maar op schildpadden heeft herhaald in

verband met de toenmalige strijdvraag over de secretie of diffusie van zuurstof in de long. Krogh toonde aan, hoezeer de koolzuurafgifte gevoelig is reeds voor geringe veranderingen in het alveolaire koolzuurgehalte. De zuurstofopname daarentegen is veel meer onafhankelijk van het alveolaire zuurstofgehalte. Hieruit kan men afleiden, dat verschillen in ventilatie van afzonderlijk ademende longen vooral tot verschillen in koolzuurafgifte zullen leiden en dat de zuurstofopname hierdoor weinig wordt beïnvloed.

Wanneer, zoals in de proeven van Maar, de circulatie in één long wordt beperkt en de ventilatie onveranderd blijft, zal vooral de zuurstofopname dalen en niet zozeer de koolzuurafgifte. Ten opzichte van de circulatie bestaat immers in deze long een onevenredig sterke ventilatie, die het alveolaire koolzuurgehalte doet dalen. De teruggang van de koolzuurafgifte, die het gevolg zou zijn van een verminderde circulatie, wordt hierdoor voor een groot deel gecompenseerd. Bij de zuurstofopname is dit niet zo, omdat deze veel minder gevoelig is voor een stijging van de alveolaire zuurstofspanning.

Björkman vond, dat de koolzuurafgifte vooral evenredig is met de ventilatie en dat deze correlatie sterker is dan die tussen ventilatie en zuurstofopname. Bij een verschil in verhouding tussen circulatie en ventilatie in beide longen kan het bloed van elke long een verschillend koolzuurgehalte verkrijgen.

Een soms voorkomende duidelijke koolzuurafgifte bij ontbrekende of geringe zuurstofopname in een long zou verder volgens Björkman verklaard kunnen worden door koolzuurafgifte via het bronchiaalslijmvlies. In verband met het feit, dat koolzuur veel gemakkelijker diffundeert dan zuurstof, kan men hierbij ook aan een pneumonose denken, waarbij vooral een vermindering van de diffusie van zuurstof merkbaar zal zijn.

Jacobaeus en Bruce (1940, b) verrichtten bronchspirometrische experimenten bij de mens met de bedoeling na te gaan in hoeverre één long de gehele gaswisseling kan verzorgen. Behalve door afsluiting van een bronchus, hebben zij getracht dit te onderzoeken door één long stikstof te laten ademen, al of niet met toevoeging van koolzuur, om behalve de zuurstofopname ook de koolzuurafgifte van een long onmogelijk te maken. De duur van hun proeven bedroeg ± 10 minuten.

Één long blijkt de gehele zuurstofopname te kunnen verzorgen en bij een vergroting der ventilatie eveneens de koolzuurafgifte. De auteurs hebben, uitgaande van de formule van Fick:

$$\text{minuutvolume van de circulatie} = \frac{\text{zuurstofopname per minuut}}{\text{arterioveneus zuurstofverschil}},$$

een soortgelijke formule voor de circulatie in afzonderlijk geventileerde longen afgeleid:

$$\begin{array}{l} O_v \quad O_s - A_s \\ \bar{N}_v \quad A_s - N_s \end{array}$$

waarin O_v en N_v het minuutvolume van de circulatie in de zuurstof- en stikstof ademende long voorstellen, O_s en N_s de zuurstofverzadiging van het bloed in dezelfde longen en A_s de zuurstofverzadiging van het gemengd arteriële bloed.

Os wordt gelijk gesteld aan de arteriële zuurstofverzadiging, wanneer beide longen zuurstof ademen. N_s wordt berekend met behulp van een dissociatiekromme, uitgaande van de gasspanningen in de stikstofspirometer aan het eind van een proef. Deze gasspanningen worden dan verondersteld gelijk te zijn aan die van het bloed in de stikstof ademende long. De arteriële zuurstofverzadiging (A_s) kan direct bepaald worden door analyse van het bloed uit de art. radialis.

Op deze wijze verkrijgen de auteurs een maat voor de doorstromings-verhouding in de longen, ook wanneer één long stikstof ademt.

Evenals Moore en Cochran vonden zij, dat deze verhouding in twee gevallen, die geschikt bleken voor een berekening, praktisch normaal was. Zij vestigen er echter de aandacht op, dat aan deze berekening niet te grote waarde toegekend mag worden, omdat bijvoorbeeld reeds een kleine wijziging van de arteriële zuurstofverzadiging of onnauwkeurigheden in de gasanalyses het resultaat van de berekening aanzienlijk kunnen wijzigen. Dat er een behoorlijke circulatie in de stikstof ademende long blijft bestaan, volgt behalve uit de daling van de arteriële zuurstofverzadiging uit het feit, dat deze long de gehele koolzuurafgifte kan verzorgen, wanneer de afgifte in de andere, zuurstof ademende long voorkomen wordt door toevoeging van koolzuur aan de inspiratielucht. Toch bewijst dit niet, dat de circulatie de normale grootte behoudt. Jacobaeus en Bruce zeggen dan ook: „the conclusive solution of this problem, however, waits upon further experiments, planned and carried out along the line of our investigations”.

C. De invloed van zuurstofgebrek op de longvaten.

Uit het bovenstaande blijkt, dat tot dusverre met de methode der gescheiden ventilatie geen duidelijk effect van locale hypoxie op de long-circulatie is vastgesteld. Het tegengestelde is echter evenmin bewezen. Ook door toepassing van andere onderzoeksmethoden is slechts weinig bijgedragen tot het gestelde probleem, omdat het zeer moeilijk is daarbij de invloed van andere dan locale factoren te ondervangen.

Bij inwerking van een lage zuurstofspanning op beide longen is immers een algemene hypoxaemie niet te voorkomen. Tengevolge hiervan kunnen allerlei algemene factoren indirect de longcirculatie beïnvloeden en het beeld van de directe reactie vertroebelen. Als zodanige algemene factoren kunnen gelden: veranderingen in de ventilatie en in de stand van de thorax, een wijziging van de haemodynamiek (hartactie, bloeddruk, stroming en bloedverdeling), waarbij ook de kleine circulatie passief is betrokken, voorts humorale factoren (bijv. verhoogde adrenalinsecretie) en nerveuze impulsen (prikkeling van vasomotorische centra). Zou men al deze storingsmogelijkheden willen uitsluiten, dan komt men tot de techniek van de volkomen geïsoleerde, kunstmatig doorstroomde en geventileerde long. In dat geval is het de vraag of het praeparaat nog op normale wijze reageert. Bovendien zijn langdurige proeven dan niet mogelijk. Al deze bezwaren geven meer reliëf aan de bovenstaande uitspraak van Jacobaeus en Bruce, die van de methode der gescheiden ventilatie, welke de genoemde nadelen mist, de oplossing van het probleem verwachten.

Bij asphyxie en bij acute hypoxaemie is inderdaad herhaaldelijk een verhoogde weerstand van de longcirculatie vastgesteld. Reeds Lichtheim (1876) zag bij gecurarieerde dieren, dat bij stopzetten van de ademhaling de druk in de art. pulmonalis ongeveer gelijktijdig met die in de aorta steeg. Hij beschouwde dit als het gevolg van een contractie der longvaten, omdat bij andere ingrepen, zoals bijv. compressie van de aorta thoracalis de druk in de aorta wel belangrijk steeg, doch in de art. pulmonalis vrijwel niet. Bovendien trad bij asphyxie de pulmonale bloeddrukstijging later op dan die in de aorta. Wanneer tenslotte na het afbinden van de aorta thoracalis de ademhaling stopgezet werd, steeg de pulmonale druk aanzienlijk, terwijl de carotis-druk niet steeg doch veeleer daalde.

Aan Openchowski (1882) gelukte het evenwel niet om na onderbinding van aorta en v. cava inf. (om de invloed van een vasoconstrictie in het splanchnicus-gebied te ontgaan) door asphyxie een stijging van de pulmonalis-druk te verkrijgen zonder een bloeddrukstijging in de aorta. Volgens hem kan men de hogere druk in de art. pulmonalis, afgezien van de mogelijkheid van een pulmonale vasoconstrictie, ook verklaren door een verhoging van de weerstand in de grote circulatie en door een grotere bloedtoevoer naar het rechterhart. Bovendien kan vooral in een voortgeschreden stadium van de verstikking, wanneer het linkerhart niet meer in staat is zich voldoende samen te trekken, een stuwing in het linker atrium aanleiding zijn tot een verhoging van de druk in de kleine circulatie op een moment, dat de druk in de art. carotis reeds daalt. Ook Knoll (1890) wijst op deze mogelijkheid.

Tigerstedt (1903), aan wiens overzicht deze gegevens zijn ontleend, merkt echter op, dat sommige proeven van Openchowski wel degelijk op een pulmonale vasoconstrictie wijzen. Al deze oudere proeven waren bedoeld om het bestaan van vasomotorische longzenuwen aan te tonen, die bij asphyxie vasoconstrictorische impulsen zouden overbrengen. Het gaat hier dus niet om een direct effect van asphyxie op de longvaten.

Hetzelfde geldt voor de experimenten van Bradford en Dean (1894). Zij zien bij een dier met intact ruggemerg en doorsneden nn. vagi bij asphyxie een gelijktijdige stijging van de bloeddruk in de art. pulmonalis en in de aorta. Het maximum treedt in de aorta eerder op dan in de art. pulmonalis. Pas wanneer de aortadruk reeds dalende is, begint de druk in het linker atrium toe te nemen. Deze toename is dus niet de oorzaak van de voorafgaande drukstijging in de art. pulmonalis. Bij doorsnijding van het ruggemerg bij Th 7 of van de nn. splanchnici is het verloop van de pulmonale bloeddruk als te voren, terwijl dan de druk in de aorta slechts weinig stijgt. Wood (1902) nam in hoofdzaak hetzelfde waar.

Ook door Franck (1896) en door Nolf en Plumier (1906) zijn vergelijkende bloeddrukmetingen bij asphyxie in de grote en kleine circulatie verricht. Laatstgenoemden vinden eveneens een stijging van de pulmonale bloeddruk reeds in het beginstadium, wanneer nog geen verhoging van de druk in het linker atrium bestaat. Dit wijst volgens hen op een pulmonale vasoconstrictie. Erikson (1907) daarentegen kon in de meeste

gevallen bij verstikking geen bloeddrukstijging in de art. pulmonalis constateren bij dieren met doorsneden nn. vagi en na toediening van atropine.

Ook in het doorstromingspraeparaat is de invloed van asphyxie onderzocht met het doel vasomotorische zenuwen aan te tonen. Fühner en Starling (1913) schrijven echter de pulmonale bloeddrukstijging, die in het hart-longpraeparaat onder deze omstandigheden optreedt, toe aan een „back-pressure-effect” van het falende linkerhart.

Romm (1924) bepaalt de circulatietijd in de long bij gecurariseerde honden en zijn verandering door asphyxie. De hierbij gevonden verlenging zou wijzen op een constrictie der longvaten.

De studie van de longcirculatie onder asphyctische condities is van historisch belang voor de kennis van de vasomotorische longzenuwen. Bovengenoemde onderzoeken zijn niet verricht met het doel een locale invloed van zuurstofgebrek op de longvaten aan te tonen. Zij zijn in dit verband alleen van belang, omdat zij kunnen illustreren met hoe vele complicerende factoren men bij de interpretatie van drukveranderingen in de kleine circulatie rekening moet houden. Aldus vormen zij een basis voor de beoordeling van meer recente gegevens over de invloed van hypoxie op de druk in de art. pulmonalis.

Naast het zuurstofgebrek speelt bij asphyxie de overmaat aan koolzuur een niet te verwaarlozen rol. Door het ademen van zuurstofarme gasmengsels echter kan men uitsluitend de invloed van zuurstofgebrek nagaan. Dit is uitgevoerd door von Euler en Liljestrand (1946), die bij katten door het ademen van mengsels met 10 à 11% zuurstof een stijging van de druk in de art. pulmonalis vinden van 23 tot 32 cm waterdruk binnen twee minuten. Dit effect wordt niet merkbaar beïnvloed door vagotomie of extirpatie van de ganglia stellata en moet volgens de schrijvers beschouwd worden als een direct effect op de longvaten, tenzij een reflex-mechanisme van geheel onbekende aard in het spel zou zijn. Blijkens een afgebeelde curve treedt het effect ook bij open thorax en kunstmatige ventilatie op. De bloeddruk in de grote circulatie vertoont eveneens een stijging. Het ademen van zuivere zuurstof veroorzaakte een daling van de pulmonale bloeddruk. Of deze daling evenmin wordt beïnvloed door zenuwdoorsnijding, wordt niet vermeld. Door de sterke toename van het minuutvolume van het hart bij spierarbeid steeg de pulmonale bloeddruk ongeveer evenveel als door overgang van zuurstof- op luchtademhaling in rust. Het laatste effect kan dus volgens de auteurs niet op een verandering van de doorstroming berusten. Dit argument zal waarschijnlijk eveneens de reden zijn, waarom von Euler en Liljestrand de oorzaak van de bloeddrukstijging bij het ademen van 10% zuurstof niet zoeken in een vermeerderde doorstroming, maar in een direct effect op de longvaten, m.a.w. in een vaatvernauwing. Zelfs bij luchtademhaling zou een zekere graad van vasoconstrictie in de longarteriën bestaan onder invloed van de desaturatie van het veneuze bloed.

In hun samenvatting geven von Euler en Liljestrand de volgende interpretatie van hun proeven: „the experiments seem to warrant the conclusion, that the regulation of the pulmonary blood flow is mainly mediated by a local action of the blood and alveolar gases, leading to an

adequate distribution of the blood through the various parts of the lungs, according to the efficiency of aeration".

Motley, Cournand, Werko, Himmelstein en Dresdale (1947) hebben eveneens de invloed van kortdurende anoxie op de pulmonale bloeddruk onderzocht bij de mens door middel van de rechterhart-katheterisatie-techniek. Doordat zij hierbij tevens het minuutvolume van het hart bepalen, kunnen zij op meer directe wijze dan von Euler en Liljestrand de invloed van veranderingen van de doorstroming op de druk in de longslagader uitschakelen. Hierdoor zijn zij in staat aan te tonen, dat de weerstand in de kleine circulatie bij het ademen van 10% zuurstof gemiddeld van 130 tot 255 dynes sec. cm^{-5} stijgt, dus tot bijna de dubbele waarde. De auteurs spreken zich niet met beslistheid uit over de vraag of de lage zuurstofspanning direct op de longvaten inwerkt. Wel geven zij aan, dat de vasoconstrictie waarschijnlijk niet wordt veroorzaakt door een hyperventilatie of alkalose.

Ook rechtstreeks zijn door middel van capillairmicroscopie veranderingen van de longcirculatie waargenomen bij stikstofademhaling. Wearn c.s. (1934) zien daarbij een stilstand van de bloedstroom in alle vaten en een lediging van alle arteriolen en capillairen. De bloeddruk vertoonde reeds spoedig een daling en bij voortgezette toediening van stikstof bleef ten slotte het hart stilstaan. Merkwaardigerwijze trad slechts in één van de zes experimenten een asphyctische bloeddrukstijging op en ook deze was slechts nauwelijks merkbaar. Hetzelfde gedrag van de longvaten werd waargenomen, wanneer door enige andere oorzaak de circulatie insufficiënt werd. Wearn beschouwt dit dus niet als een specifiek gevolg van de locale inwerking van stikstof.

Nadere gegevens over het directe effect van zuurstofgebrek zouden proeven met kunstmatige doorstroming van de long kunnen leveren. Reeds is vermeld, dat hiervoor in het werk van Fühner en Starling geen aanwijzingen zijn te vinden. Löhr (1924) ziet in geïsoleerde kattelongen, kunstmatig doorstroomd volgens Brodie, geen invloed van zuurstof of stikstof op de longvaten en bronchi. Bij een hartlongpraeparaat van katten vinden Drinker, Churchill en Ferry (1926) praktisch geen effect van een verhoging van het koolzuurgehalte en evenmin van een verlaging van het zuurstofgehalte van de inspiratielucht tot respectievelijk 5% en 8,5% op het bloedvolume in de long.

De resultaten van doorstromingsproeven geven, zoals uit het bovenstaande blijkt, geen aanwijzingen voor het bestaan van een rechtstreekse gevoeligheid van de longvaten voor zuurstofgebrek. Overigens valt te bedenken, dat dergelijke resultaten vanwege de veelal abnormale condities in doorstroomde organen slechts met grote reserve op de circulatie in het levende dier mogen worden overgedragen, een feit, waarop Wiggers (1921) en Hamilton (1944) de nadruk leggen.

Proeven, waarin het physiologische effect van langdurige hypoxie op de longcirculatie wordt nagegaan, worden, voorzover mij bekend, in de literatuur niet beschreven.

HOOFDSTUK II

Methoden om veranderingen in de doorstroming van één long bij het levende dier aan te tonen

Inleiding.

Door middel van een zogenaamde tracheadviseur (Dirken en van Dishoeck—1937) kan men de beide longen afzonderlijk ventileren. Men schuift hierbij, op later te beschrijven wijze, in de trachea een scheidingswand, zodat men de rechter- en linkerlong een gasmengsel van verschillende samenstelling kan laten ademen. Wanneer men nu de ene long een gas laat ademen met een grote en de andere met een geringe hoeveelheid zuurstof, zal het zuurstofgehalte van het arteriële bloed der grote circulatie, dat een mengsel is van het bloed uit beide longen, afhangen van de verhouding, waarin het bloed van rechter- en linkerlong zich mengt. Gemakshalve spreek ik in het vervolg van een „zuurstoflong” en een „stikstoflong”, waarbij niet bedoeld wordt, dat zuivere zuurstof of stikstof wordt gebruikt, doch alleen, dat de ene long een zuurstofrijker en de andere een stikstofrijker gasmengsel ademt.

Verandert nu gedurende de proef de bloeddorstroming van de zuurstoflong ten opzichte van die der stikstoflong, dan zal de veranderde mengverhouding een wijziging van het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed ten gevolge hebben. Gaat de doorstroming der zuurstoflong overwegen, dan stijgt dit zuurstofgehalte en omgekeerd.

Uit het feit, dat een verandering der mengverhouding wordt gemeten, volgt, dat de factor, waarvan men de invloed op de longcirculatie wil nagaan, slechts op één long mag aangrijpen. De toestand van de andere long moet zoveel mogelijk constant blijven, wil men niet het punt van vergelijking missen.

Een verandering van het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed kan op twee wijzen worden vastgesteld: door meting van de zuurstofverzadiging en door meting van de zuurstofspanning van het bloed.

Beide methoden verschillen niet alleen in technisch opzicht, maar bezitten ieder eigen voor- en nadelen en derhalve een eigen gebied van toepassing. Zij zullen dan ook afzonderlijk worden besproken.

Een derde methode, waarvan gebruik werd gemaakt, berust op een ander principe, namelijk op de meting van de zuurstofopname van rechter- en linkerlong afzonderlijk. Het gebruik van een tracheadviseur is dus ook bij deze methode noodzakelijk. Het is duidelijk, dat, wanneer de overige condities gelijk blijven, de opname van zuurstof evenredig moet zijn met de bloeddorstroming van een long. Ook deze methode wordt hieronder afzonderlijk beschreven met vermelding van de foutenbronnen en toepassingsmogelijkheden.

De invloed van het zuurstofgehalte van de inademiningslucht op de longcirculatie laat zich met ieder van de drie genoemde methoden onderzoeken. Zij werden dan ook alle drie gebruikt. Een afzonderlijke bespreking zal gewijd worden aan de meer algemene hulpmiddelen, zoals de tracheadviseur, de apparatuur voor het maken van gasmengsels en het bepalen

van alveolaire gasspanningen bij het konijn. Tenslotte zal het algemene verloop van een proef worden geschetst.

A. Longdoorstroming en de verzadiging van het gemengd arteriële bloed („verzadigingsmethode”).

De bepaling van de zuurstofverzadiging van het arteriële bloed geschiedde met de haemoxymeter volgens Brinkman en Wildschut (1938). Arteriële bloed werd verkregen uit de art. carotis. Op de volgende wijze kon, niettegenstaande gedurende de proef herhaaldelijk en met langdurige tussenpozen het vat gepuncteerd werd, een normale bloedstroom in de arterie behouden en de vorming van intra-arteriële stolsels voorkomen worden.



Fig. 1.

Dubbelklem voor art. carotis.

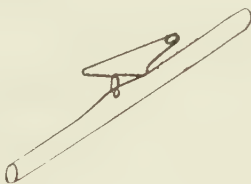


Fig. 2. Serre-fine.

Na het vrij praepareren van de art. carotis aan de hals over een afstand van ± 4 cm wordt een speciaal voor dit doel vervaardigd dubbelklemmetje op de arterie geplaatst, dat op twee plaatsen met een onderlinge afstand van $2\frac{1}{2}$ cm de arterie juist geheel dichtdrukt zonder de intima te kwetsen. Deze dubbelklem (fig. 1) is zodanig geconstrueerd, dat met één hand tegelijkertijd beide bekken geopend kunnen worden, terwijl toch deze hand op voldoende afstand blijft om de punctie niet te hinderen. Het insteken en uittrekken van de punctienaald geschiedt bij gesloten klem, tussen de beide bekken in. Alleen tijdens de punctie wordt de dubbelklem opgehouden. Ongeveer 0,35 cc bloed wordt opgezogen uit de op dit moment normaal doorstroomde arterie. Na de punctie wordt de ontstane kleine opening in de arteriewand afgeklemd met behulp van een fijne „serre-fine” (fig. 2), die zijdelings wordt opgezet. Het lumen van de arterie wordt op deze wijze slechts weinig vernauwd, zodat, wanneer vervolgens de dubbelklem wordt verwijderd, de arterie weer voldoende wordt doorstroomd.

Aangezien het met het oog op het ontstaan van intra-arteriële stolsels

van belang is om uitdroging van de arteriewand zoveel mogelijk te voorkomen, wordt de operatiewond na iedere punctie provisorisch gesloten. Ook een uitdroging en beschadiging van spieren en overige weefsels in de operatiewond wordt op deze wijze tegengegaan (zie pg. 59). Door de sluiting van de wond bestaat er kans, dat de tamelijk los zittende serre-fine van het vat afspringt. Daarom zijn de bekjes omgebogen, zó, dat de rest van het klemmetje tegen het vat aanligt en daardoor minder geëxposeerd is aan tractie en verschuiving door omliggende weefsels. Voor het opzetten en afnemen van deze serre-fine wordt een pincet met speciale bekken gebruikt. Met de vingers is deze manipulatie vrijwel niet mogelijk. Bij alle volgende puncties wordt gebruik gemaakt van hetzelfde gaatje in de arteriewand.

Ook bij de naderhand te beschrijven bepaling van de zuurstofspanning werd deze wijze van arteriepunctie toegepast.

Het spuitje bevat een mengkogeltje. De schadelijke ruimte van spuit en naald is gevuld met verse saponine-oplossing in water (50⁰⁰), waarbij nauwkeurig moet worden toegezien, dat zich in de oplossing geen luchtbelletjes, hoe klein ook, bevinden. De naald is vastgesoldeerd in de conus van de punctiespuit, om te voorkomen, dat langs deze verbinding lucht naar binnen lekt.

Het vullen van de cuvette en de verdere bepaling met de haemoxymeter zijn door Wildschut (1945) beschreven en behoeven hier dus niet te worden uiteengezet.

In de haemoxymeter wordt het licht van een lijnvormige neonlamp geworpen op twee photo-elementen. De potentiaal van het ene element, welke afhankelijk is van de lichtabsorptie in de cuvette, wordt gemeten door middel van een compensatie-schakeling. De hulpstroom voor de potentiometerstroomkring wordt geleverd door het tweede photo-element, dat steeds op dezelfde wijze belicht wordt. Bij deze schakeling hebben veranderingen van lichtsterkte ten gevolge van schommelingen van de netspanning slechts weinig invloed op de meting, omdat beide photo-elementen hierdoor gelijkelijk worden beïnvloed.

Wildschut vermeldt verdere bijzonderheden over het schakelschema en de ijking van het instrument en geeft een graphische behandeling van de bijbehorende theorie.

Gemeten wordt de lichtabsorptie van het gehaemolyseerde bloedmonster voor en na reductie met natriumhydrosulfiet.

De waarden voor de zuurstofverzadiging, die gevonden zijn bij een 18-tal konijnen gedurende zuurstofademhaling, vertonen enige variatie. Op grond van deze reeks waarden, waarvan aangenomen mocht worden, dat zij alle 100⁰⁰ zouden moeten bedragen, valt te berekenen, dat de standaardafwijking van een bepaling onder deze omstandigheden 0,6⁰⁰ bedraagt. Afgezien van systematische of constante fouten zou dit dus betekenen, dat in het gebied van de hogere verzadigingspercentages practisch geen rekening behoeft gehouden te worden met fouten, groter dan 1,8⁰⁰ en dat in het merendeel der bepalingen de fout kleiner is dan 0,6⁰⁰.

Deze variatie-breedte werd berekend aan de hand van bepalingen, ver-

richt op verschillende dagen, bij verschillende konijnen. De omstandigheden variëren, naar te verwachten is, hierbij sterk. Ik heb dan ook de indruk, dat de foutenbreedte bij een reeks bepalingen, achtereenvolgens verricht bij hetzelfde proefdier, niet zo groot is, als hierboven opgegeven.

De variatie vindt niet zijn oorzaak in de photo-electrische meting, doch moet veeleer gezocht worden in de lichtabsorptie van het bloed. Naast een ongelijkmatigheid van de reductiewaarden kunnen misschien kleine bijmengingen van methaemoglobine en verschillen in kleur of troebelheid van het plasma een rol spelen.

De ijking van het apparaat, uitgevoerd met mensenbloed, leverde bij onze bepalingen in konijnenbloed gemiddeld te hoge waarden, zodat een correctiefactor (0,965) moest worden toegepast. Hierbij is uitgegaan van de veronderstelling, dat de zuurstofverzadiging bij zuurstofademhaling gemiddeld 100% moet bedragen. Een nieuwe ijking, uitgevoerd met konijnenbloed in vitro, zou misschien theoretisch beter geweest zijn; praktisch echter vergroot dit niet de nauwkeurigheid van de uitkomsten.

De zuurstofverzadiging van het gemengd arteriële bloed kan alleen dan een aanwijzing geven omtrent de mengverhouding van het bloed uit linker- en rechterlong, wanneer de verzadiging van deze beide soorten bloed een voldoende groot verschil vertoont. Aangezien het bloed uit de zuurstoflong voor 100% met zuurstof is verzadigd, moet de stikstoflong een zodanig zuurstofarm gas ademen, dat het bloed in deze long voor niet meer dan $\pm 75\%$ verzadigd wordt. Om dit te bereiken moet het zuurstofgehalte van de inspiratielucht beneden 5% liggen, zoals met behulp van een dissociatiekromme, geldend voor de lage koolzuurspanning, welke gewoonlijk in de stikstoflong heerst, is af te leiden.

Laat men de stikstoflong bijv. 5% zuurstof ademen, dan daalt de verzadiging van het gemengd arteriële bloed tot $\pm 90\%$ en een eventuele stijging van deze waarde door een vermindering van de bloedstroom in deze long kan nog met voldoende nauwkeurigheid worden vervolgd. Had men echter in plaats van 5% een mengsel met 12% zuurstof gekozen, dan zou de arteriële verzadiging praktisch niet gedaald zijn en een stijging hiervan is dus niet meer mogelijk, ook al ontstaat een vermindering van de bloedstroom in de stikstoflong. In dit geval is de bepaling van de arteriële zuurstofspanning (pg. 26) de aangewezen methode om veranderingen in de doorstromingsverhouding van beide longen te ontdekken.

In bepaalde gevallen zijn er andere redenen, waarom de verzadigingsmethode minder geschikt geacht moet worden. De toepassing van deze methode maakt althans gedurende een deel van de proef een meerdere of mindere mate van hypoxaemie van het proefdier onvermijdelijk, aangezien de arteriële zuurstofverzadiging tot 80 à 90% en soms tot nog lagere waarden daalt. Deze hypoxaemie moet beschouwd worden als een complicerende factor, die onder bepaalde omstandigheden het verloop van de proef kan storen. Vooral bij bijnierloze konijnen leidt een hypoxaemie, ook al is deze van korte duur of van betrekkelijk lichte graad, gemakkelijk tot het ontstaan van een collaps. De hierbij optredende, veelal progressieve bloeddrukval bespoedigt de dood van het konijn (pg. 147).

Afgezien hiervan verdient de bepaling van de verzadiging de voorkeur bij die proeven, waarin de reactie van de longvaten op zuurstofarme ademmengsels (0—5% O_2) moet worden onderzocht. De gemeten waarden liggen dan in het gebied tussen 70 en 100% verzadiging. De bijbehorende zuurstofspanning kan dan ook ver beneden 100 mm Hg liggen. De nauwkeurigheid van de meting van de zuurstofspanning wordt in dit gebied ontoereikend voor een beoordeling van de doorstromingsverhouding, aangezien de absolute grootte van de fout bij deze lagere spanningen niet vermindert (pg. 39).

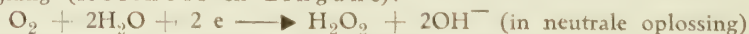
B. Longdoorstroming en zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed („spanningsmethode”).

Inleiding.

Bij de bepaling van de zuurstofspanning in bloed is gebruik gemaakt van de polarographische methode. Voor een uiteenzetting van de theoretische grondslagen en de algemene toepassing van deze methode wordt verwezen naar de monographiën van Heyrovski (1941) en van Kolthoff en Lingane (1946). Ter oriëntatie zij hier het volgende vermeld.

Bij de geleiding van een elektrische stroom door een elektrolyt vindt aan de kathode een reductieproces plaats (bijv. het toevoegen van een negatieve lading). Als kathode wordt een kwikdruppel-elektrode gebruikt. Dit is een glascapillair, waaruit kwik druppelt met een druppeltijd van enkele seconden. Als anode is iedere onpolariseerbare elektrode te gebruiken. De aard hiervan is alleen van belang voor de opgave van de gebruikte spanningen. Zo werd een kathode-spanning van $-0,7$ V ten opzichte van een 1 N calomelelektrode bij mijn proeven toegepast. De hoeveelheid negatieve lading, die aan de kathode door de reduceerbare stof kan worden opgenomen, bepaalt de stroomsterkte, die gemeten wordt.

Behalve positieve ionen kunnen ook andere, niet gedissociëerde stoffen, bijv. zuurstof, aan de kwikdruppelkathode gereduceerd worden. De reductie van een bepaalde stof begint bij een voor deze stof karakteristieke potentiaal van de kathode, de „ontledingspotentiaal”. Zuurstof bijv. wordt in plasma gereduceerd bij een kathodepotentiaal van ongeveer $-0,4$ V en lager. De reductiereactie kan worden voorgesteld door de volgende vergelijking (Kolthoff en Lingane):



Het gevormde H_2O_2 wordt bij lagere kathodepotentiaal (ongeveer $-1,1$ V) verder gereduceerd tot water. Bij deze potentiaal treedt er een verdere stijging van de gemeten stroomsterkte op. Het polarogram (stroom-spanningcurve) vertoont dus twee min of meer steile trappen bij de genoemde spanningen. Andere stoffen, die in hetzelfde spanningsgebied gereduceerd worden, zoals Fe, Cu, Pb en Bi, zijn in bloed niet in storende concentratie aanwezig. Dit is de reden, waarom deze methode juist voor de bepaling van zuurstof in bloed geschikt lijkt.

Bij de gekozen potentiaal van $-0,7$ V hangt de stroomsterkte af van de snelheid, waarmee de reductie van zuurstof aan de kathode verloopt.

Deze snelheid wordt bepaald door de diffusie van zuurstof naar het oppervlak van de kwikdruppel, waar de concentratie van zuurstof nul is. De gemeten stroomsterkte hangt dus af van de diffusiesnelheid van zuurstof naar het kwikoppervlak en deze wordt bepaald door de concentratie van zuurstof in de oplossing en door de diffusiecoëfficiënt. Ook het oppervlak van de kwikdruppel speelt een rol, evenals de tijd, gedurende welke de stroom vloeit. Bij het gebruik van een vaste electrode zou immers, omdat bij stroomdoorgang zuurstof aan de kathode wordt verbruikt, de concentratie in de omgeving van de kathode voortdurend afnemen. Daarmee neemt ook de diffusie van zuurstof naar de electrode af.

Het voordeel van de kwikdruppel-electrode boven vaste elektroden is gelegen in het feit, dat telkens een vers kwikoppervlak in aanraking komt met een vers gedeelte der oplossing. Hierdoor worden exact reproduceerbare resultaten bereikt. Met vaste elektroden, ook als zij voorzien zijn van roerinrichtingen, zijn deze veel minder gemakkelijk te verkrijgen. Bij de toepassing van een kwikdruppel-electrode zal de vergroting van het oppervlak van de groeiende kwikdruppel de stroom doen toenemen, terwijl de vermindering van de zuurstofconcentratie in de naaste omgeving van de druppel een omgekeerd effect zal trachten te veroorzaken.

Het resultaat van deze tegengesteld werkende factoren is een stroom, die tijdens het groter worden van de druppel eerst snel en later langzamer toeneemt. Het verband tussen stroomsterkte (i) en tijd (t), gerekend vanaf het afvallen van de voorafgaande kwikdruppel, wordt weergegeven door de vergelijking van de diffusiestroom, afgeleid door Ilkovic (1934):

$$i = 706 \, n \, D^{\frac{1}{2}} \, C \, m^{\frac{2}{3}} \, t^{\frac{1}{6}} \quad \text{micro-ampère,}$$

waarin

n = het aantal Faraday (96500 Coulomb), nodig om 1 grammolecuul van de stof aan de kathode te reduceren (i.e. zuurstof tot waterstofsuperoxyde),

D = de diffusiecoëfficiënt in $\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$,

C = de concentratie in millimol. per liter,

m = de stroomsnelheid van het kwik door de capillair in mgr per seconde,

t = de druppeltijd in seconden.

Deze formule is theoretisch afgeleid en experimenteel geverifieerd.

Uit de vergelijking blijkt de evenredigheid (*ceteris paribus*) tussen stroomsterkte en concentratie van de reduceerbare stof. Men moet hierbij rekening houden met een „reststroom”, welke van de gemeten stroomsterkte behoort te worden afgetrokken. Deze reststroom is te bepalen bij algehele afwezigheid van de te onderzoeken stof en berust op een oploading van de vallende kwikdruppels.

Voor een bepaalde glascapillair is de druppeltijd afhankelijk van de aard van de oplossing en van de electrode-potentiaal. De hoeveelheid kwik, welke door de capillair stroomt, ondervindt van deze factoren geen invloed en hangt alleen af van de drukhoogte van het kwik, de afmetingen van de capillair en de temperatuur.

De term „polarographisch” zou tot verwarring aanleiding kunnen geven, omdat bij onze metingen geen „polarogram” wordt geregistreerd in de oorspronkelijke betekenis, welke Heyrovski aan dit woord heeft gegeven. Hij verstaat hieronder een curve van de gemiddelde stroomsterkte bij een kathodespanning, welke varieert van bijv. 0 tot -2 V. De stroomvariaties, veroorzaakt door het druppelen van de kwikelectrode, komen bij het opnemen van een dergelijk polarogram niet tot uiting, doordat gebruik wordt gemaakt van een trage galvanometer. Bij de te beschrijven methode wordt slechts de stroomsterkte bij één bepaalde kathodespanning geregistreerd en wel met een snelle galvanometer, zodat de stroomvariaties in verband met het druppelen van het kwik goed te zien zijn. Omdat echter het principe van de methode geheel ontleend is aan de polarographische methode van Heyrovski en zijn school en ook de apparatuur op essentiële punten dezelfde is, lijkt de bovengenoemde aanduiding gerechtvaardigd. Ook Berggren (1942), aan wiens werk enkele onderdelen van de te beschrijven methode zijn ontleend, gebruikt de term in dezelfde zin. Fasciolo en Chiodi (1946) en Baumberger (1947), van wier werk wij pas na het voltooiën van dit deel van het onderzoek kennis hebben kunnen nemen, hebben eveneens „polarographisch” de zuurstofspanning in bloed gemeten.

Bepalingen in bloed.

Na deze meer algemene gegevens betreffende de polarographische methode zal thans de toepassing hiervan voor de bepaling van de zuurstofspanning in bloed besproken worden. Deze heeft zijn eigenaardige moeilijkheden, welke voor een groot deel berusten op het feit, dat zuurstof zowel fysisch opgelost als chemisch gebonden in bloed voorkomt. De invloed van de chemisch gebonden zuurstof is uitvoerig door Berggren beschreven. Zij behoeft hier dus slechts in het kort te worden geschetst. Bij eigen onderzoek heb ik de invloed van de aanwezigheid van het oxyhaemoglobine op de gemeten stroomsterkte nagegaan bij verschillende zuurstof- en koolzuurspanningen en haemoglobine-concentraties. De resultaten van deze oriënterende proeven, welke eind 1942 werden verricht, voordat ons de publicatie van Berggren bereikte, bleken in grote lijnen met de zijne overeen te stemmen.

De diffusiestroom in bloed is hoger dan die in plasma bij dezelfde zuurstofspanning. Het verschil kan verklaard worden door de dissociatie van oxyhaemoglobine in de naaste omgeving van de kwikdruppel. Rondom de druppel vormt zich telkens een sfeer van verminderd zuurstofgehalte van de vloeistof. Deze sfeer wordt veroorzaakt door het zuurstofverbruik (reductie tot H_2O_2), dat aan het kwikoppervlak plaatsvindt en verkrijgt een grotere uitgebreidheid, naarmate de kwikdruppel langer blijft bestaan. Antweiler (1938) heeft de gradient der brekingsindex, welke bij de reductie van diverse stoffen ontstaat door het concentratieverval, gebruikt als middel om de diffusie laag rondom de kwikdruppels te photographeren. Normaal is de dikte van deze laag van de orde van $0,05$ mm. De diffusiestroom is afhankelijk van een bepaalde zuurstofspannings-gradient rondom de kwikdruppel. Deze gradient wordt veranderd door de aanwezigheid

van oxyhaemoglobine, hetwelk zal gaan dissociëren om het evenwicht tussen gebonden en opgeloste zuurstof te herstellen. Daardoor bereikt meer opgeloste zuurstof het kwikoppervlak en de diffusiestroomsterkte zal diensgevolge stijgen. De gemeten stroomsterkte wordt immers rechtstreeks bepaald door het aantal reduceerbare zuurstofmoleculen, dat het kwikoppervlak bereikt. Dit aantal wordt groter, maar lang niet in die mate, als het geval zou zijn, wanneer alle gebonden zuurstof in opgeloste vorm aanwezig was.

Voor al bij zuurstofspanningen beneden 100 mm Hg blijkt in bloed geen evenredigheid te bestaan tussen het totale zuurstofgehalte en de diffusiestroom. De vergroting van de stroomsterkte door de dissociatie van het oxyhaemoglobine hangt af van de mate, waarin deze geschiedt. Hierbij spelen een rol: de concentratie van de bloedkleurstof en de wijze, waarop deze is verdeeld (bloedlichaampjes of homogene oplossing van haemoglobine), de temperatuur (bij 0° C is de diffusiestroom in bloed en plasma bijna gelijk) en de koolzuurspanning, kortom alle factoren, die de dissociatie van het oxyhaemoglobine beïnvloeden.

Een polarographische bepaling van de zuurstofspanning in bloed zou met al deze factoren rekening moeten houden en is daardoor vrijwel ondoenlijk. Veel eenvoudiger is het daarom de meting te verrichten in plasma. Daar bestaat een rechtlijnig verband tussen diffusiestroom en zuurstofspanning. De koolzuurspanning beïnvloedt de meting niet en ook de temperatuur-coëfficiënt is veel geringer.

Aanvankelijk is getracht bij polarographische metingen in bloed de invloed van de gebonden zuurstof op de diffusiestroom te elimineren door gebruik te maken van een zeer snel druppelende kwikelectrode ($\frac{1}{100}$ druppels per seconde). Dan immers kan men verwachten, dat de diffusielaag (pg. 28) rondom de afzonderlijke kwikdruppels zó dun is, dat met de aanwezigheid van de relatief grote rode bloedlichaampjes in deze laag praktisch geen rekening gehouden behoeft te worden. Inderdaad vindt men onder deze omstandigheden, wanneer men de sterkte van de diffusiestroom in bloed bij verschillende zuurstofspanningen meet, een vrij goede evenredigheid tussen gemiddelde stroomsterkte en zuurstofspanning.

Een dergelijke snelle druppel kan men, na enig proberen, verkrijgen, door de glascapillair, welke als kwikdruppel-elektrode gebruikt zal worden, bij de punt niet glad af te laten springen, doch met een tang te vergruizen of door bij de uitstroomopening enkele fijne krasjes in het glas aan te brengen. Uit een dergelijke onregelmatig gevormde uitstroomopening ziet men dan vaak een ononderbroken kralensnoer van talloze zeer fijne kwikdruppels stromen. Het grote bezwaar van deze methode ligt evenwel in het feit, dat de geringste verontreiniging of aanslag in de buurt van de uitstroomopening de frequentie der druppels kan veranderen en zelfs veelal doet omslaan in het gewone, langzame druppeltype. In bloed treedt een dergelijke aanslag nog veel gemakkelijker op dan in plasma. Deze grote labiliteit van de snelle druppel-elektrode maakte een geregeld werken moeilijk en vaak onmogelijk, zodat van deze methode, die zoveel perspectief scheen te bieden, is afgezien.

Volgens een korte mededeling van *Baumberger* (1947) zou de toevoeging van cyanide aan het bloed de diffusiestroom recht evenredig maken met de zuurstofspanning. Op deze wijze zou de meting in bloed even eenvoudig zijn als in oplossingen zonder haemoglobine. Bij het ontbreken van meerdere details is het moeilijk een oordeel te vormen over deze resultaten en een nadere bevestiging dient m.i. te worden afgewacht. Hierbij interesseert speciaal de vraag of cyanide het verband tussen stroomsterkte en zuurstofspanning rechtlijnig maakt bij de lagere zuurstofspanningen, waarbij het haemoglobine gedeeltelijk is gereduceerd. In bloed met een zuurstofspanning boven 150 mm Hg en met 100% oxyhaemoglobine bestaat, *ceteris paribus*, ook zonder toevoeging van cyanide reeds een lineair verband tussen beide grootheden. De stroomsterkte is hierbij echter veel hoger dan bijv. in Ringer-oplossing bij dezelfde spanningen, maar de vermeerdering van de stroomsterkte bij een stijging van de zuurstofspanning is wel van dezelfde orde van grootte.

Bij haemolyse veroorzaakt het bloedpigment een verschuiving van de tweede zuurstoftrap, d.w.z. dat de reductie van H_2O_2 reeds bij minder negatieve potentiaal van de kathode optreedt en tenslotte zelfs kan samen vallen met de eerste trap (reductie van O_2 tot H_2O_2). De diffusiestroom wordt dan tweemaal zo groot bij die potentiaal, waarbij anders slechts de eerste trap van het reductieproces plaats vindt. Sporen haemoglobine (2 microgram per cc) kunnen reeds een merkbaar effect geven. Cyanide, eveneens in sporen, remt dit katalytisch effect van haemoglobine en kan dus, wanneer haemolyse in het spel is, de stroomsterkte doen afnemen (*Kolthoff en Lingane*—1946, pg. 418). Dit betekent echter niet, dat dan een lineair verband tussen stroomsterkte en zuurstofspanning in bloed bij lagere spanningen verwacht kan worden.

De mogelijkheid om door uitcentrifugeren van de bloedlichaampjes de meting van de zuurstofspanning in bloed te vervangen door een meting in plasma, werd door ons overwogen, doch deze werkwijze is het eerst door *Berggren* in toepassing gebracht. Bij en vóór het afcentrifugeren moet voorkomen worden, dat de hoeveelheid gebonden zuurstof zich wijzigt ten koste van de opgeloste zuurstof, waarvan de hoeveelheid immers de zuurstofspanning bepaalt. Zo zal bij afkoeling van het bloed, wanneer althans geen volledige verzadiging van het haemoglobine met zuurstof bestaat, een deel der opgeloste zuurstof overgaan in de gebonden vorm en de zuurstofspanning zal dientengevolge dalen. Dit wordt veroorzaakt door de grotere affiniteit tussen haemoglobine en zuurstof bij daling van de temperatuur.

De logische oplossing van deze moeilijkheid, namelijk het centrifugeren van het bloed bij lichaamstemperatuur, werd door *Berggren* verworpen, omdat daarbij volgens hem zich een zeer onwelkome, nieuwe foutenbron voordoet: het zuurstofverbruik van bloed en plasma. *Berggren* voert daarom alleen in plasma, verkregen uit volledig verzadigd bloed, zijn metingen uit. Dan immers kan bij afkoeling de verzadiging niet meer toenemen en blijft de opgeloste hoeveelheid zuurstof bij het centrifugeren constant. Hij koelt dan ook zo spoedig mogelijk het bloedproefje tot 0° C en centrifugeert en meet bij deze temperatuur. Zuur-

stofverbruik vindt volgens Berggren bij deze temperatuur niet meer plaats. Hij neemt aan, dat bij zuurstofspanningen boven 150 mm Hg de bloedkleurstof volledig verzadigd is met zuurstof. Ofschoon het mijns inziens niet vaststaat, dat bij deze spanning reeds een volledige verzadiging wordt bereikt (zie Brinkman en Dirken—1940), is het niet uitgesloten, dat bij deze spanning nog goede metingen verricht kunnen worden, omdat de verschuiving der dissociatiekromme van oxyhaemoglobine door afkoeling in dit spanningsgebied niet meer zo groot is. Afkoelen is echter bij spanningen beneden 150 mm Hg zeker ongeoorloofd, omdat daardoor sterke verschuivingen in het evenwicht tussen opgeloste en gebonden zuurstof optreden.

Bij de eigen methode is daarom de eerstgenoemde oplossing gekozen: het centrifugeren van het bloed bij lichaamstemperatuur. Ook Berggren vermeldt, dat hij proeven in deze richting heeft gedaan, zonder nadere bijzonderheden op te geven.

Bij deze wijze van werken moet rekening gehouden worden met een daling der spanning door zuurstofverbruik en met een daling of stijging door luchtcontact. Ook aan de controle van de temperatuur, vooral bij het centrifugeren, moet de nodige aandacht worden besteed.

Polarographisch gemeten bedraagt het zuurstofverbruik van plasma bij 37° bij een spanning van 150 mm volgens Berggren 0,002 cc O₂ per cc plasma per uur. Dit getal correspondeert met een daling van de zuurstofspanning van ruim 1 mm Hg per minuut.

Bij eigen polarographische metingen vond ik een spanningsdaling in plasma van 1,2 tot 2,5 mm Hg (gemiddeld 2) per minuut bij een zuurstofspanning van 160 mm Hg en in bloed bij dezelfde zuurstofspanning gemiddeld 2,5 mm Hg per minuut. Het zuurstofverbruik van 1 cc plasma zou volgens deze gegevens $55 \cdot 10^{-6}$ cc per minuut bedragen. Het zuurstofverbruik van bloed is moeilijker te berekenen, omdat het verloop der dissociatiekromme in dit spanningsgebied niet met voldoende nauwkeurigheid bekend is. Deze getallen pretenderen evenwel geen grote nauwkeurigheid en worden alleen vermeld om een indruk te geven van de grootte der te verwachten fout.

Wanneer echter het plasma na het afcentrifugeren in contact wordt gelaten met de bloedlichaampjes, daalt de zuurstofspanning sneller dan volgens de hierboven weergegeven cijfers verwacht kan worden. Zo bedraagt deze daling bij een spanning van 300 mm Hg 7 tot 8 mm Hg per minuut. Deze gegevens berusten op telkens twee metingen, uitgevoerd met een tussenpoos van drie minuten. Het verschil met de daling in plasma alleen, welke 1 à 2 mm per minuut bedraagt, is grotendeels het gevolg van het zuurstofverbruik van de leucocyten, welke het bovenste laagje der afgecentrifugeerde cellen vormen en enigszins worden opgewerveld door de naar beneden vallende kwikdruppels. De extra-daling der zuurstofspanning tengevolge van deze factor op de plaats van meting bedraagt ± 5 mm Hg per minuut bij een druppelende electrode en ± 3 mm Hg per minuut, wanneer geen druppels vallen. Het zuurstofverbruik van de kwikdruppel-electrode zelf is te verwaarlozen.

Bij een zuurstofspanning van 300 mm Hg moet bovendien rekening

gehouden worden met een spanningsdaling door luchtcontact, doch deze is onder de gegeven omstandigheden gering en bedraagt ± 1 mm Hg per minuut per 100 mm Hg spanningsverschil.

Het eigen zuurstofverbruik van het bloed is niet te omzeilen. Om de fout zo klein mogelijk en constant te houden, is het nodig snel en volgens een bepaald tijdschema te werken. Hetzelfde geldt voor de fout door luchtcontact bij de vulling van het centrifugebuisje en gedurende de overige manipulaties. Ook de regeling van de temperatuur berust op het aanhouden van vaste tijden voor de verschillende bewerkingen. Door het aanhouden van een vast tijdschema (pg. 38) verkrijgt de ontstane afwijking (± 17 mm Hg) een constante waarde. Zowel bij de ijking als bij de bepaling van de gevraagde spanning heeft men te doen met dezelfde afwijking en deze valt dus uit, wanneer men aan de hand van de gemeten stroomsterkte op de ijkcurve de gevraagde spanning afleest.

Dat het zuurstofverbruik van bloed en plasma geen storende factor is bij de polarographische bepaling van de zuurstofspanning van bloed, blijkt bovendien uit het rechtlijnig verloop der ijkcurven (stroomsterkte — zuurstofspanningsdiagram) zowel voor plasma als voor bloed.

Gebruikte methode.

De polarograaf bestaat uit een wijde kwikpeer met glaskraan, een lange glasbuis en een nauwe glascapillair. Deze onderdelen zijn verbonden door middel van korte stukken dikwandige rubberslang, vooraf uitgekookt in loog (fig. 3). Het kwik komt vrijwel niet met rubber in aanraking. Vanwege de kans op verstopping van de capillair door deeltjes vuil, wordt door velen tegen het gebruik van langere rubberverbindingen gewaarschuwd. Kolthoff en Lingane geven in hoofdstuk XV van hun boek praktische wenken over constructie, gebruik en onderhoud van de kwikdruppel-electrode. De door mij gebruikte capillair is getrokken uit een capillaire glasbuis van 1 mm inwendige diameter. Heyrovski beschrijft, hoe men een capillair maakt, die voldoende stevig is en toch een zeer nauw lumen bezit. Na enig proberen verkrijgt men vrij spoedig een capillair, welke bij de gegeven drukhoogte (65 cm) een druppeltijd van 4 à 5 seconden heeft. De gebruikte opstelling maakt het mogelijk snel een capillair voor een andere te verwisselen bij breuk of verstopping. Bij het vullen met kwik moet men oppassen, dat geen lucht achterblijft bij de verbindingen, daar hierdoor òf een algehele òf een rhythmisch optredende stoornis van de elektrische geleiding kan ontstaan.

Tijdens de proeven, welke veelal meer dan 24 uren duren, druppelt de electrode steeds door. De benodigde hoeveelheid kwik is echter zo gering, dat het niet nodig is het reservoir bij te vullen om de drukhoogte constant te houden. De diffusiestroom is evenredig met de wortel van de drukhoogte. Een daling van het kwik in het reservoir van $\frac{1}{2}$ cm veroorzaakt dus een fout van ongeveer 0,4%. In 24 uren stroomt ongeveer 6 à 7 gram kwik of $\frac{1}{2}$ cc uit het reservoir en de daling van de kwikspiegel, welke hiermee correspondeert, is minder dan 2 mm. Hiermede behoeft men geen rekening te houden. Er moet alleen gezorgd worden, dat het kwik tot op $\frac{1}{2}$ cm nauwkeurig op de eenmaal vastgestelde hoogte blijft staan.

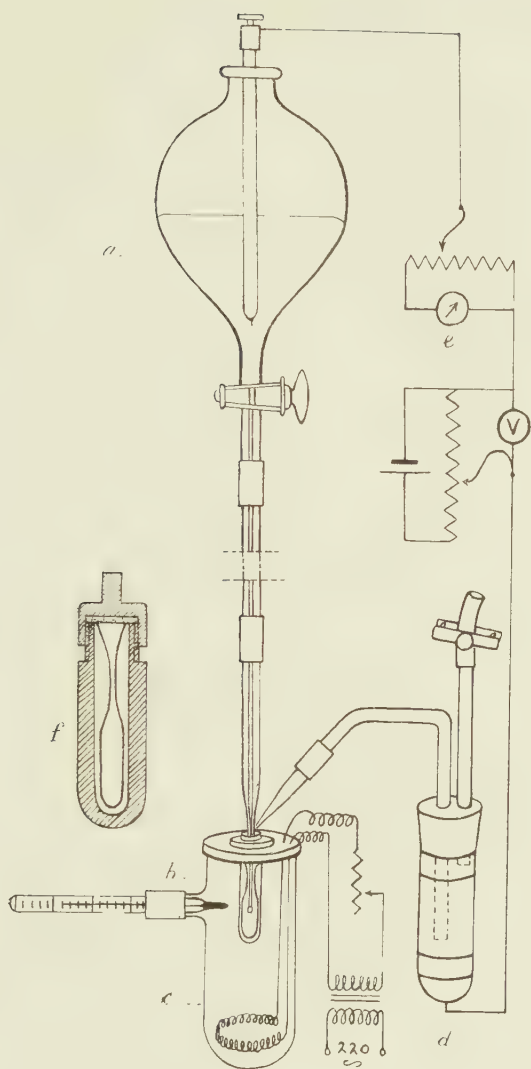


Fig. 3. Polarograaf en schakelschema.

a. kwikpeer met kraan; b. druppel-electrode in meetbuisje;
 c. waterbadje met verwarmingsinrichting; d. calomelelectrode;
 e. galvanometer met Ayrton-shunt; V. voltmeter; f. meetbuisje
 in palmhouten kokertje, afgesloten met schroefdeksel en
 rubberpakking.

Na de proef wordt de kraan onder aan de kwikpeer gesloten, doch niet, voordat de capillair grondig is gereinigd en met de punt in schoon water is geplaatst. Door het contact van de kwikdruppelelectrode met het plasma ontstaat aan de punt van de electrode vrij spoedig een neerslag, waarschijnlijk van eiwitten, waardoor de druppeltijd onregelmatig wordt. Dit is te verhelpen door, tussen de metingen in, de punt van de capillair steeds onder water te houden en met regelmatige tussenpozen te dompelen in geconcentreerd salpeterzuur, terwijl het kwik blijft stromen. Vooraf en erna, moet grondig met water gespoeld worden, ter verwijdering van eiwitneerslagen. Bichromaat-zwavelzuur is in deze gevallen zonder effect. Het is mogelijk zó een druppeltijd te verkrijgen, welke bij een totale duur van 5 seconden tot op 0,1 seconde constant is.

De druppeltijd is een goede maatstaf voor de toestand van de capillair. Berggren raadt aan om bovendien dagelijks de kwikstroom te meten. De diffusiestroom i_d is op de volgende wijze van deze twee grootheden afhankelijk (zie pg. 27):

$$i_d = k m^{\frac{2}{3}} t^{\frac{1}{6}}$$

waarin k een constante voorstelt, m de kwikstroom in mgr per seconde en t de druppeltijd in seconden. Volgens Kolthoff en Lingane is deze formule ook te gebruiken, wanneer een capillair door een andere wordt vervangen. De nauwkeurigheid is dan volgens hen $\pm 3\%$, wanneer de druppeltijd ligt tussen 3 en 6 seconden. Het vernieuwen van capillairen behoeft bij zorgvuldig gebruik en tijdig reinigen slechts zelden plaats te vinden. Na vervanging biedt een hernieuwde ijking natuurlijk grotere zekerheid en nauwkeurigheid, doch er kunnen zich in de praktijk soms omstandigheden voordoen, waarin van bovenstaande formule een nuttig gebruik kan worden gemaakt.

De schakeling is afgebeeld op fig. 3. Als anode werd een N calomel-electrode toegepast, welke door middel van een puntje van keramisch materiaal in contact werd gebracht met het vloeistofoppervlak. Er werd gebruik gemaakt van de micro-galvanometer volgens Moll, welke een slingertijd heeft van 0,2 seconde. De gevoeligheid is te regelen met behulp van een Ayrton-shunt, waarbij de uitwendige weerstand van de galvanometer constant blijft. Deze weerstand had een waarde van 200 Ohms, welke iets groter is dan de kritische weerstand van de galvanometer.

Een door het galvanometerspiegeltje teruggekaatste lichtstraal wordt tezamen met een tijdsignaal (0,1 seconde) geregistreerd met een photokymographion. Op de verkregen curves kan de stroomsterkte bijv. 5 seconden na het afvallen van de voorafgaande druppel worden gemeten. Op de bijbehorende ijking kan de zuurstofspanning worden afgelezen.

Het registreren van iedere meting heeft het voordeel, dat kleine variaties van de druppeltijd geen invloed kunnen doen gelden. Ook bij een te korte druppeltijd kan een correctie worden toegepast, daar, zoals Berggren opmerkt, vlak voor het afvallen van de druppel, de curve een vrijwel lineair verloop heeft. Onregelmatigheden van het stroomverloop, welke de meting waardeloos maken, worden bij een photoregistratie niet over het hoofd gezien. Een onregelmatigheid kan bijv. voorkomen bij stolling van

het plasma, welke ondanks de toevoeging van oxalaat-oplossing een enkele maal optreedt. Ook gebeurt het af en toe, dat het buisje met plasma niet recht onder de druppelcapillair wordt geplaatst, waardoor de kwikdruppel te dicht bij de wand van het vaatje komt en een gelijkmatige diffusie van zuurstof onmogelijk wordt. Verplaatsing van het vaatje heft dit euvel op.

De punctie van bloed uit de art. carotis bij het konijn werd op dezelfde wijze verricht als reeds bij de bepaling der zuurstofverzadiging is beschreven (pg. 23). De punctiespuit met watermantel is evenals die voor de bepaling van de zuurstofverzadiging voorzien van een metalen mengkogeltje en een enigszins hol uitgedraaide zuiger, welke op het kogeltje past. De punctienaald is in de conus van de spuit vastgesoldeerd ter vermijding van lekken en ter beperking van de schadelijke ruimte. Deze ruimte is vooraf gevuld met een verzadigde oplossing van natrium-oxalaat in water. Deze hoeveelheid vloeistof (bijna 0,06 cc), waarvan de zuurstofspanning in evenwicht is met de atmosferische, is voldoende om gedurende de bepaling bloedstolling te voorkomen. De geringe verdunning van het bloedmonster stoort de bepaling niet, omdat de invloed hiervan constant is en bij de ijking wegvalt.

Een onverwachte bron voor haemolyse verdient hier vermelding. Bij het leegspuiten van de injectiespuit kan het voorkomen, dat een zuiver rond mengkogeltje als een klep de uitgang van de spuit afsluit. Het bloed kan dan nog slechts onder krachtige druk worden uitgedreven. De bloedlichaampjes worden hierbij als het ware fijn gemalen in de zo ontstane nauwe spleet en een gedeeltelijke haemolyse is het resultaat. Om dit te voorkomen moet het mengkogeltje niet zuiver rond, doch enigszins hoekig en onregelmatig van vorm zijn.

Haemolyse, hoe gering ook, is vooral bij de gebruikte spanning aan de druppel-electrode van $-0,7$ V ontoelaatbaar. Hierdoor treedt, nog afgezien van de invloed van de chemisch aan het haemoglobine gebonden zuurstof, een verschuiving van de tweede zuurstoftrap op (zie pg. 30). Bij de toegepaste spanning van $-0,7$ V vindt men dan een stroomsterkte, welke te hoog is. Bij een kathodepotentiaal van bijv. $-1,6$ V heeft men van deze verschuiving geen last en deze spanning zou dus, wat dit betreft, verkieslijker zijn. Mede op grond van de discussie, welke Berggren aan dit punt wijdt, is evenwel de spanning van $-0,7$ V gekozen. De druppeltijd zou hierbij minder variëren.

Na het opzuigen uit de art. carotis en het mengen met oxalaat wordt het bloed overgebracht in een buisje, waarin het gecentrifugeerd en later gemeten zal worden. Door gebruik te maken van een snelle centrifuge volgens Zernicke, welke 20000 omwentelingen per minuut maakt, kan de tijd, nodig voor het afcentrifugeren der bloedlichaampjes, tot ± 30 seconden worden teruggebracht, waarbij dan nog één minuut moet worden gerekend voor het uitlopen van de centrifuge.

Het centrifugebuisje moet bestand zijn tegen de grote krachten, welke bij een hoog toerental optreden. Een buisje van 5 gram „weegt” in het zwaarteveld van de centrifuge ongeveer 150 kg. Glazen buisjes van het gewone type zijn hiertegen niet bestand. Toch bleken voor ons doel

dikwandige, kleine, glazen buisjes geschikt. Zij waren in een oven bijna tot het smeltpunt verhit en daarna zeer langzaam afgekoeld, met het doel om eventueel bij het glasblazen ontstane spanningen te doen verdwijnen. Na een dergelijke behandeling springt slechts zelden meer een buisje. Glas heeft het voordeel, dat het beter te reinigen is en doorzichtiger blijft dan kunsthars, zoals lucite. Het buisje heeft onderin een eivormige holte (fig. 3, f), welke naar boven in een smalle hals uitloopt. Bij de mond van het buisje verwijdt deze hals zich tot een klein trechtertje. Van buiten is het buisje recht, terwijl de bovenrand vlak geslepen is. Het totale volume is 0,6 cc, het gewicht leeg 5,2 gr, de lengte bijna 5 cm en de uitwendige diameter 9 mm.

Bij het vullen is ter vermindering van luchtcontact niet de door Berggren aangegeven wijze van vullen onder kwik toegepast. De duur van het luchtcontact tijdens het volspuiten van het buisje bedraagt slechts 1 seconde. De punt van de naald wordt op de bodem gezet: het eerst uitgespoten bloed wordt dan door het nakomende naar boven verdrongen, zodat het bloed onder in het buisje — daar, waar de eigenlijke meting verricht wordt — niet direct met lucht in aanraking komt. Het bloed bovenin, bij de mond van het buisje, komt wel met lucht in contact, maar dit gebeurt toch ook, al is het buisje onder kwik gevuld.

Onmiddellijk na de vulling wordt het palmhouten kokertje (fig. 3, f), waarin het buisje zich bevindt, dichtgeschroefd met een houten schroefdekseltje. Hierdoor wordt een schijfje rubber aan de binnenkant van het dekseltje vast aangedrukt op de geslepen rand van het centrifugebuisje. Een verder luchtcontact wordt zo vermeden. Deze afsluiting is bovendien tijdens het centrifugeren noodzakelijk om een uitslingeren van vloeistof uit het scheefstaande, geheel gevulde buisje te voorkomen. Het kokertje dient voorts tot het aanpassen van de vorm van het buisje aan de buizenhouders in de centrifuge en als warmte-isolator. Na het centrifugeren wordt het glasbuisje uit het kokertje genomen. Doorgaans is bijna de helft van de onderste eivormige holte gevuld met afgecentrifugeerde bloedlichaampjes; de rest is plasma. Gedurende 40 seconden, welke dan nog aan de eigenlijke meting voorafgaan, bestaat opnieuw de mogelijkheid van luchtcontact.

De vorm van het centrifugebuisje met zijn lange, nauwe hals, welke in principe ook door Berggren werd aangegeven, is echter zodanig, dat de diffusie van het oppervlak naar de inhoud onder in het buisje tot een minimum is gereduceerd. Een verschil in zuurstofspanning van 100 mm Hg tussen plasma en atmosferische lucht vermindert tengevolge van luchtcontact met ongeveer 1 mm per minuut (pg. 32). Theoretisch is een vermindering van het luchtcontact te verwachten, wanneer de druppel-electrode door de nauwe hals in het buisje wordt gestoken. Aangezien het luchtcontact toch reeds zo gering is, is dit praktisch niet meetbaar. Een reeds op pg. 31 genoemd nadeel van het vroegtijdig insteken van de capillair is gelegen in het opwervelen van de oppervlakkig liggende leucocyten door de vallende kwikdruppels. Daarom is het beter, de kwikdruppel-electrode zo kort mogelijk voor de meting in te steken.

De kleine trechtervormige verwijding bovenin het centrifugebuisje maakt

het invoeren der electrode gemakkelijk en dient eveneens om plaats te bieden aan de punt van de calomel-electrode. De lange hals van het vaatje dient niet alleen ter beperking van het luchtcontact, doch zorgt er bovendien voor, dat de kwikdruppel-electrode midden in het buisje komt te staan. Komt de kwikdruppel te dicht bij de wand, dan stoort dit de meting, hetgeen op de photographische opname blijkt, doch ook reeds aan de beweging van de galvanometer te zien is. Hierdoor is gewoonlijk nog tijtjds herstel mogelijk door het buisje enigszins ten opzichte van de electrode te verplaatsen.

De contrôle van de temperatuur van het bloed tijdens het centrifugeren en bij de meting geschiedde op de volgende wijze.

Uit de art. carotis wordt 0,7 cc bloed opgezogen en op temperatuur gehouden in een spuit, voorzien van een watermantel van 10 cc, welke in een waterbad van 38° C was voorverwarmd. In de twee minuten, welke beschikbaar zijn voor de arteriepunctie (meestal bevindt het bloed zich na 1 minuut reeds in de spuit), koelt de inhoud van het spuitje 3° C af. Het centrifugebuisje in zijn isolerend palmhouten kokertje, alsmede de gehele centrifuge, zijn eveneens voorverwarmd in een grote metalen bus met afneembaar deksel en dubbele wand, welke doorstroomd wordt met water van 50° C. Het inwendige van deze bus wordt door middel van een thermostaat, welke de doorstroming van de dubbele wand regelt, op een temperatuur van 42° C gehouden.

Ruim twee minuten na het uittrekken van de punctiespuit uit het waterbad wordt het hierin inmiddels opgezogen bloed, dat dus op dat moment een temperatuur heeft van $\pm 35^{\circ}$ C, op de reeds beschreven wijze overgebracht in het centrifugebuisje, omhuld door het palmhouten kokertje, waarvan de temperatuur nog bijna 42° C bedraagt. Na de vulling wordt het dekseltje op het kokertje geschroefd en het geheel weer in de centrifuge geplaatst. Het bloed heeft dan reeds vrijwel de vereiste temperatuur. Door de hogere temperatuur van de centrifuge stijgt de temperatuur van het bloed langzaam verder, $\pm 0,2^{\circ}$ C per 30 seconden. Ongeveer 30 seconden, nadat het buisje in de centrifuge is geplaatst, wordt begonnen met het afdraaien van het bloed.

Samenvattend kan men zeggen, dat de condities zó zijn gekozen, dat op dit moment het bloed een temperatuur heeft van 38° C. Deze temperatuur wordt als lichaamstemperatuur van het konijn beschouwd. Met eventuele variaties en afwijkingen kan geen rekening gehouden worden. De beschreven handelwijze moet er op ingesteld zijn, dat de juiste temperatuur snel wordt bereikt en dat vaste tijden gelden voor de verschillende manipulaties. De diverse genoemde temperaturen zijn aan de hand van metingen met thermo-elementen vooraf vastgesteld. Een zekere spreiding van de bloedtemperatuur bij het centrifugeren is niet te voorkomen, doch deze is minder dan $0,5^{\circ}$ C. Een directe meting van de temperatuur vlak voor het centrifugeren lijkt in principe gewenst, doch de genoemde werkwijze heeft voor mijn proeven voldoende nauwkeurigheid.

De gebruikte centrifuge heeft een toerental van 20000 per minuut en bevat scheefstaande buizen (pg. 35). Dit hoge toerental wordt na ongeveer 25 seconden bereikt en 30 seconden na het aanzetten wordt de stroom

uitgeschakeld. Eén minuut later kan de centrifuge, welke op het laatst met de hand geremd wordt, tot stilstand worden gebracht. Men mag aannemen, dat een scheiding tussen bloedlichaampjes en plasma reeds bij het op toeren komen plaats vindt.

Na het centrifugeren wordt het centrifugebuisje direct vanuit zijn isolerend kokertje overgebracht in een klein waterbadje (fig. 3, c), dat electrisch verwarmd wordt op lichaamstemperatuur. De instelling geschiedt met behulp van een regelweerstand tot op $0,1^{\circ}$ C nauwkeurig.

De kwikdruppel-electrode en de calomelelectrode zijn vast opgesteld, het waterbadje beweegbaar in horizontale en verticale richting. Vlak voor de meting wordt het waterbadje met het daarin hangende buisje in de juiste stand gebracht, zó dat de elektroden op hun plaats komen. Het buisje wordt in het waterbadje gehangen, nadat een platte rubberring om de top is geklemd, welke komt te rusten op de rand van een opening in het plaatje, dat het badje van boven afdekt (fig. 3, b). Dertig seconden hierna volgt de photographische registratie van de stroomsterkte.

Ter oriëntatie volgt hier het bij de bepaling toegepaste tijdschema:

- 0 sec. — uitnemen van de punctiespuit uit het waterbad.
- 60 sec. — arteriepunctie voltooid.
- 120 sec. — openen van centrifuge en uitnemen van het voorverwarmde buisje in houten kokertje.
- 145 sec. — centrifugebuisje gevuld en in de centrifuge geplaatst.
- 180 sec. — aanzetten van de centrifuge.
- 210 sec. — afzetten van de centrifuge.
- 270 sec. — uitnemen van centrifugebuisje met kokertje uit de centrifuge.
- 310 sec. — centrifugebuisje inzetten in waterbadje.
- 330 sec. — elektroden aanbrengen.
- 340 sec. — registratie.

Aan deze tijdsindeling werd streng de hand gehouden. De gehele bepaling duurt dus 6 minuten. Ongeveer 5 minuten na het afnemen van het bloed wordt de meting verricht.

Nauwkeurigheid der methode.

Bij een bespreking van de nauwkeurigheid van de beschreven methode is het doelmatig een „absolute” en een „relatieve” nauwkeurigheid te onderscheiden. De absolute nauwkeurigheid geeft aan in hoeverre een bepaling, aan de hand van een bijbehorende ijking, geacht kan worden de werkelijke waarde van de zuurstofspanning in plasma weer te geven. De relatieve nauwkeurigheid geeft aan, welke verschillen tussen twee tot één serie behorende bepalingen, als significant zijn te beschouwen.

Wanneer een aantal bepalingen behoort tot eenzelfde serie, dat wil zeggen, wanneer zij gedaan zijn met plasma of bloed van hetzelfde dier, op dezelfde dag en dus onder omstandigheden, die een zo gering mogelijke variatie vertonen, blijkt, dat het verband tussen diffusiestroom en zuurstofspanning graphisch met grote volkomenheid lineair is. Kleine verschillen in stroomsterkte tussen bepalingen van eenzelfde serie zijn reeds bewijzend voor een verschil in zuurstofspanning. De relatieve nauwkeurigheid is

dus groot. In mijn proeven komt het hierop aan, omdat het voortschrijden van een vasoconstrictie beoordeeld wordt naar de verandering van de zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed.

Van de absolute nauwkeurigheid kan niet zonder meer hetzelfde gezegd worden. Hierbij moet men in het oog houden, dat het op praktische gronden wenselijk was niet met het bloed van ieder proefdier een ijking te verrichten, doch zich tevreden te stellen met één ijking, welke eens voor al gold voor een bepaalde druppel-electrode en meetgevoeligheid. In dit geval blijken, bij gebruik van bloed van een ander proefdier of door andere, oncontroleerbare factoren, systematische of constante fouten op te treden. Deze zouden bijv. kunnen worden veroorzaakt door een andere waarde van de reststroom, door verschillen in diffusie- of oplosbaarheidscoëfficiënt van zuurstof in bloed van verschillende konijnen, door een andere vorm van het polarogram onder invloed van hypothetische stoffen, die evenals het haemoglobine, een verschuiving van de tweede zuurstoftrap veroorzaken of door variaties van de temperatuur bij het centrifugeren ten opzichte van de werkelijke lichaamstemperatuur van het konijn.

Wil men dus werkelijk in absolute zin betrouwbare waarden vinden, dan moet de ijking verricht worden met bloed van dezelfde samenstelling en moet de temperatuur tijdens het centrifugeren nauwkeurig gelijk gemaakt worden aan de lichaamstemperatuur van het dier. Aangezien een zo grote absolute nauwkeurigheid (het gaat hier om fouten van ongeveer 20 mm Hg) bij mijn proeven niet nodig is, zijn dergelijke maatregelen, die practisch slechts met grote moeite te verwezenlijken zijn, achterwege gelaten.

Berggren beschouwt de samenstelling van bloed bij de mens als zo constant, dat men de gemiddelde waarden, verkregen bij ijkingen met bloed van andere personen, als ijkwaarden mag gebruiken. Toch varieert ook bij zijn ijkingen de waarde van de zuurstofspanning per galvanometer-eenheid bij normale proefpersonen van 26,3 tot 27,6 mm Hg (gemiddeld 26,7). Deze metingen zijn uitgevoerd bij spanningen van 725 à 750 mm Hg, dus bij een galvanometer-uitslag van ongeveer 28 eenheden. Deze uitslag kan derhalve behoren bij zuurstofspanningen, welke onderling 36 mm Hg verschillen en maximaal 25 mm Hg van een gemiddelde waarde afwijken. Dergelijke verschillen zijn door mij ook bij konijnen waargenomen.

Berggren heeft zijn ijkingen alleen bij deze hoge zuurstofspanningen uitgevoerd. Procentsgewijs zijn de bovengenoemde (maximale) afwijkingen dus niet groot. De suggestie echter, dat dezelfde procentuele fout ook bij lage zuurstofspanningen zou gelden, vereist een directe controle door metingen bij deze lagere zuurstofspanningen. De resultaten van ijkingen, uitgevoerd met verschillende soorten bloed volgens de zojuist beschreven methode, wijzen meer in de richting, dat de absolute grootte van de afwijkingen ook bij lagere zuurstofspanningen nagenoeg constant blijft, zodat dan procentueel grotere fouten optreden. Dit hangt misschien samen met het feit, dat door mij in tegenstelling tot Berggren voor de reststroom wel een meetbare en bovendien variërende waarde is gevonden, overeenkomend met de uitslag, welke wordt veroorzaakt door een zuurstofspanning van ongeveer 35 mm Hg. Wellicht spelen hier verschillen

in de methode een rol, zoals de temperatuur, waarbij gemeten wordt, of de toegevoegde hoeveelheid oxalaat-oplossing met atmosferische zuurstofspanning.

Ijkingen met bloed of plasma werden uitgevoerd met behulp van de apparatuur, beschreven door Brinkman en Dirken (1940), welke oorspronkelijk bestemd was voor het bepalen van zuurstofdissociatiecurves in bloed. Hiermede laten zich gasmengsels bereiden met een nauwkeurigheid van 3 à 4 mm Hg. De tonometer-vaatjes, gevuld met 150 cc gas en met 1 cc bloed of plasma, draaiden gedurende 20 à 30 minuten in een waterbad rond. In deze tijd wordt een volledig spanningsevenwicht bereikt.

Tabel 1 geeft een serie uitkomsten van dubbel-bepalingen, verkregen met bloed en plasma van hetzelfde konijn bij zuurstofspanningen van 5, 96, 186 en 277 mm Hg. Twee waarden zijn kennelijk grove fouten (gemarkeerd met *) en zijn als zodanig bij de foutenberekening weggelaten. In de vijfde kolom staan de ideale waarden vermeld, welke liggen op een rechte lijn, die het beste in overeenstemming is met de gevonden punten.

TABEL 1.

O ₂ spanning (mm Hg)	galvanometeruitslag (mm)				
	plasma	plasma	bloed	bloed	ideaal
5	15,2*	9,9	10,5	11,1	10,7
96	37,7	36,4	36,4	36,2	36,6
186	62,1	61,7	57,7*	62,6	62,1
277	88,7	87,8	87,4	87,9	88,0

De standaardafwijking bedraagt 0,55 mm galvanometeruitslag, hetgeen overeenkomt met een zuurstofspanning van ongeveer 2 mm Hg. De reststroom laat zich berekenen op 9,3 mm galvanometeruitslag en is dus geenszins te verwaarlozen. Deze uitslag komt overeen met de uitslag veroorzaakt door een zuurstofspanning van 35 mm Hg. Er is geen duidelijk verschil in de grootte der afwijkingen bij hoge en lage zuurstofspanningen. Om deze reden heb ik niet zoals Berggren de standaardafwijking berekend in procenten van de gevonden waarden, maar in absolute eenheden. Uit deze waarden blijkt tevens, dat de bepaling in bloed even nauwkeurig is als die in plasma. Bij het centrifugeren treedt dus, wanneer de centrifuge-temperatuur juist is afgesteld, geen verandering van de zuurstofspanning op.

Het verdient aanbeveling de ijking te verrichten met zo vers mogelijk bloed of plasma. De waarden van de tweede kolom zijn gemiddeld iets lager dan die van de eerste kolom en zijn afkomstig van plasma, dat vier uren langer was bewaard. Het verschil, overeenkomend met ongeveer 3 mm Hg zuurstofspanning, is evenwel niet groot genoeg om er veel betekenis aan te hechten. Mogelijk speelt een vergroting van het zuurstofverbruik door bacterie-ontwikkeling of een verandering van plasmabestanddelen een rol, zeker is dit evenwel niet. Plasma of bloed, gedurende

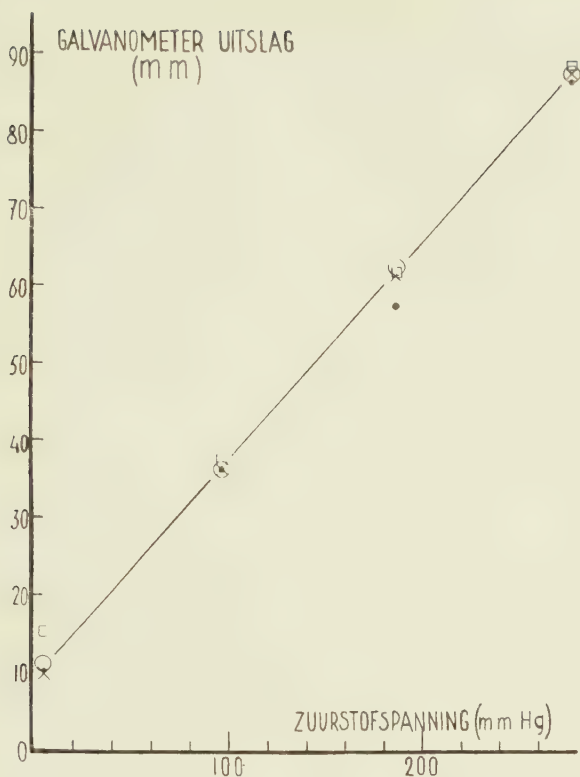


Fig. 4. (bij tabel 1). Verband tussen zuurstofspanning en galvanometeruitslag

□ en × — in plasma.
● en ○ — in bloed.

een nacht in de ijskast bewaard, is voor een betrouwbare ijking niet te gebruiken.

Dat ook bij zuurstofspanningen beneden 100 mm Hg rechtlijnige ijkkrommen worden verkregen, blijkt uit de waarden van tabel 2.

TABEL 2.

O ₂ spanning (mm Hg)	galvanometeruitslag (mm)		
	plasma	bloed	ideaal
5	11,6	10,0	10,0
52	23,2	23,2	24,2
73	31,0	30,2	30,5
96	36,2	38,6	37,4
277	90,9	93,0	91,9

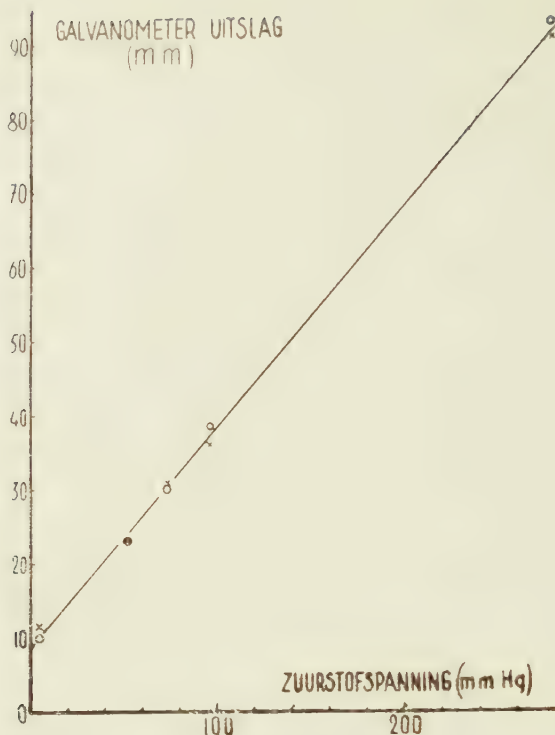


Fig. 5. (bij tabel 2). Verband tussen zuurstofspanning en galvanometeruitslag,

^ — in plasma.
 O — in bloed.

Bij deze lagere zuurstofspanningen is er eveneens een goede overeenkomst tussen waarden, verkregen met bloed en plasma. Deze overeenkomst is niet zo goed als bij de waarden van tabel 1. De standaardafwijking bedraagt 1,02 mm galvanometeruitslag, overeenkomend met een zuurstofspanning van ruim 3 mm Hg. De berekende reststroom is in dit geval 8,5 mm galvanometeruitslag. De waarden van tabel 1 en 2 zijn graphisch weergegeven in fig. 4 en 5. Het lineaire verband tussen stroomsterkte en zuurstofspanning komt hierin goed tot uiting.

De genoemde standaardafwijkingen geven een indruk over de „relatieve” nauwkeurigheid. Op grond hiervan kan men zeggen, dat een verschil in zuurstofspanning van 10 mm Hg, gevonden bij bepalingen, die tot één serie behoren, als significant beschouwd mag worden.

De waarden van tabel 1 en 2 laten evenwel ook zien, dat bepalingen in bloed, afkomstig van verschillende dieren, verricht op geheel verschillende tijdstippen, niet zo goed met elkaar kloppen. Er is een verschil in reststroom, zij het dan ook gering, en de lijnen van fig. 5 verlopen iets

steiler dan van fig. 4 (0,301 mm uitslag per mm zuurstofspanning in plaats van 0,284 mm). Bij een schatting van de absolute nauwkeurigheid van de beschreven methode moet dus rekening gehouden worden met systematische fouten van de grootte van ongeveer 6%.

Voor mijn doel was het bereiken van een grote, absolute nauwkeurigheid echter niet nodig. Om deze te verkrijgen lijkt een directe controle van de temperatuur van het bloed in de centrifuge allereerst gewenst. Een verschil van 1,5° C tussen de temperatuur van het bloed bij verzadiging en bij centrifugeren veroorzaakt reeds fouten van ongeveer 20 mm Hg bij de bepaling der zuurstofspanning. Bij het inachtnemen van de genoemde voorzorgen moet het mogelijk zijn ook de lagere zuurstofspanningen in bloed polarographisch met een behoorlijke absolute nauwkeurigheid te meten.

C. Longdoorstroming en meting van de zuurstofopname van rechter- en linkerlong afzonderlijk („spirographische methode”).

Inleiding.

De hoeveelheid zuurstof, die in een long of longgedeelte wordt opgenomen, is evenredig met de bloeddorstroming van dat deel, althans wanneer het verschil in zuurstofgehalte tussen het arteriële en het veneuze bloed gelijk blijft. Wanneer men dus de bloeddorstroming van rechter- en linkerlong wil vergelijken, kan men als maatstaf hiervoor de zuurstofopname van deze longen bepalen. Dit wordt mogelijk gemaakt door het gebruik van een trachea-diviseur. Daarbij moet gezorgd worden voor een gelijk zuurstofgehalte van het bloed, dat de beide longen verlaat.

Hiertoe is het nodig, dat de alveolaire gasspanningen aan elkaar gelijk zijn. Bij mijn proeven zijn echter juist deze alveolaire gasspanningen rechts en links meestal niet gelijk. In de ene long wordt de invloed van een relatief lage zuurstofspanning onderzocht, terwijl de andere long, waarin een veel hogere alveolaire zuurstofspanning heerst, als vergelijkingsobject dient. Om toch bovengenoemd principe te kunnen toepassen, moeten dus telkens gedurende de bepaling van de zuurstofopname de alveolaire gasspanningen zo goed mogelijk aan elkaar gelijk gemaakt worden. Dit wordt bereikt door beide longen gedurende de meting eenzelfde gasmengsel — meestal lucht — te laten ademen. De vraag, of dit geoorloofd is, zal later onder ogen worden gezien.

Beschrijving der gebruikte apparatuur.

De apparatuur voor de bepaling van de zuurstofopname van beide longen afzonderlijk is in fig. 6 afgebeeld. Iedere kant van de trachea-diviseur (D) wordt aangesloten op een membraanloze ademklep (K) volgens Dirken en Niemeijer (1935). De expiratielucht komt terecht in de bus (B), gevuld met brokjes natronkalk ter absorptie van het afgegeven koolzuur. Deze bus wordt telkens van te voren via de buisjes (c) doorgespoeld met het gewenste ademgas, bijv. lucht. De inhoud bedraagt $\pm 0,5$ L.

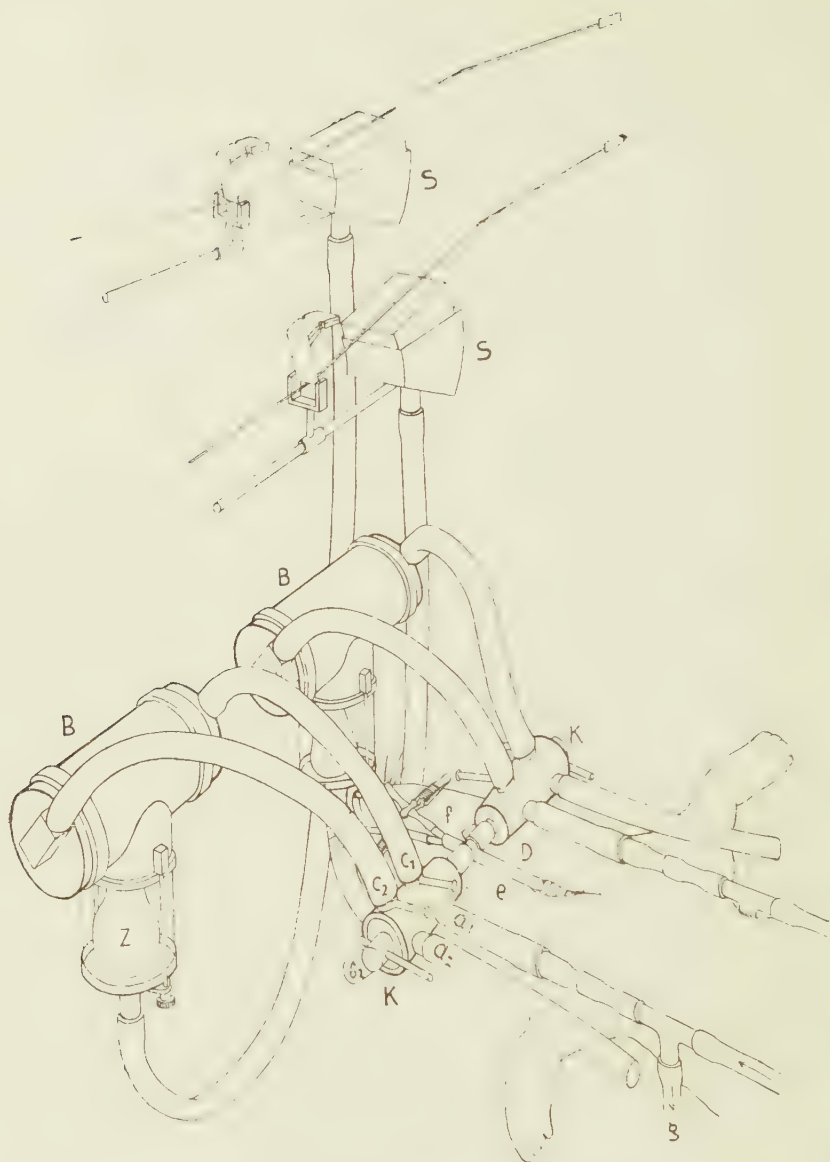


Fig. 6. Apparatuur voor de spirographische methode.

D divisuur in situ; K membraanloze ademkleppen, ingebouwd in kraan; B absorptiebussen; S kwikspirometers; a_1, a_2 toe- en afvoer van mengsels uit gasflessen; b_1, b_2 in- en expiratiebuis voor atmosferische lucht (b_1 is niet zichtbaar); c_1, c_2 in- en expiratiebuis van het gesloten ademstelsel; e buisjes voor spoeling; f buisjes, doorlopend tot de bifurcatie, voor het nemen van monsters alveolairlucht van rechter- en linkerlong; g afvoer naar overloopflesje; z rubberzakje.

Uit dezelfde bus inspireert het dier via de inspiratieleiding en de inspiratiebuis van het ademventiel.

Volumeveranderingen in dit gesloten systeem worden via een bewegelijk rubberzakje (z) en een rubberslang overgebracht op een spirometer (S), die een curve schrijft op beroet papier. Het rubberzakje dient als scheiding tussen het gas in het ademsysteem en de lucht in spirometer en verbindingsslang.

Linker- en rechterlong zijn gelijktijdig aan te sluiten op twee gelijkvormige gesloten systemen. De spirometers zijn kleine kwikspirometers, licht lopend door bedekking van het kwikoppervlak met een weinig dibutylphthalaat. Deze kwikspirometers komen overeen met die, welke afgebeeld zijn in een publicatie van Dirken en van Dishoeck (1937), doch missen het elektrische contact, dat deze onderzoekers gebruiken. Het gebruik van kwik als afsluitvloeistof heeft het voordeel, dat men door het aanbrengen van overdruk de apparatuur en de diviseur gemakkelijk op lekken kan controleren.

Hoewel de bepaling slechts kort duurt, daalt het zuurstofpercentage in het gesloten ademsysteem bij vulling met lucht naar schatting ongeveer 40% gedurende de registratie. Voor onze proeven is dit niet hinderlijk, omdat deze daling aan beide zijden in vrijwel gelijke mate optreedt. Hierdoor ontstaat geen onderlinge afwijking in het zuurstofgehalte van het bloed, dat de beide longen doorstroomt. Bij vulling van het gesloten systeem met zuurstof doet deze complicatie zich niet voor.

De membraanloze ademkleppen laten een snelle omschakeling op verschillende ademsystemen toe. Door deze in een kraan in te bouwen kan elke long in een handomdraai aangesloten worden op drie verschillende systemen:

1. een gastroom, afkomstig uit gasflessen (pg. 52);
2. de atmosferische lucht;
3. het gesloten ademsysteem.

Wanneer de longen gedurende de proef zuurstof en stikstof ademen, m.a.w. gassen met een sterk van lucht afwijkende samenstelling, zal bij aansluiting op het gesloten systeem een menging van het gas in de longen met systeem-lucht optreden. Op deze wijze kan aan de kant van de zuurstoflong een hogere zuurstofconcentratie in het gesloten systeem ontstaan dan aan de kant van de stikstoflong. Om dergelijke verschillen, die een invloed zouden kunnen hebben op de zuurstofopname van de afzonderlijke longen, te vermijden, wordt niet direct omgeschakeld op het gesloten systeem, maar eerst $1\frac{1}{2}$ minuut atmosferische lucht geademd. Het gas in de longen verkrijgt daardoor, naar te verwachten is, links en rechts praktisch eenzelfde samenstelling en bij een daaropvolgende omschakeling op het gesloten systeem kan de bovengenoemde foutenbron niet optreden.

Een voordeel van de beschreven apparatuur is de mogelijkheid tot gelijktijdige registratie van de zuurstofopname van linker- en rechterlong. Fouten, veroorzaakt door ongelijkmatigheden van het minuutvolume van het rechterhart, worden zodoende vermeden. Ook variaties van het zuurstofgehalte van het veneuze bloed kunnen dan de bepaling van de doorstromingsverhouding van beide longen niet beïnvloeden.

Bij het inschakelen van een gesloten ademsysteem duurt het enige tijd, voordat zich een evenwicht instelt en de volume-curve tengevolge van de zuurstofopname rechtlijnig daalt. Het gas in de leidingen (vooral het expiratiegedeelte) wordt iets warmer en rijker aan koolzuur. Bij het gebruik van korte verbindingen en bij goede absorptie, duurt de instelling van dit evenwicht bij normale, rustige ademhaling slechts 10 tot 20 seconden. De eigenlijke registratie-periode duurt doorgaans 2 minuten. Langs het laatste driekwart gedeelte van de ademcurve kan dan een rechte lijn worden getrokken (expiratie toppen), waarvan de helling een maat geeft voor de zuurstofopname in de long. Veranderingen van het ademniveau zijn door hun plotseling optreden of doordat zij zich aansluiten aan een zucht, meestal goed herkenbaar op de curve. Dergelijke bepalingen werden met de nodige omzichtigheid gebruikt, zodat hierdoor geen fouten zijn te vrezen.

Toelaatbaarheid der methode.

De geschetste werkwijze is slechts geoorloofd, indien is vastgesteld, dat de circulatie in de stikstoflong zich niet wijzigt door het ademen van lucht of zuurstof tijdens de registratie. Daarenboven berust de gehele meting op de veronderstelling, dat het zuurstofgehalte van het bloed, dat de longen verlaat, links en rechts gelijk is. Slechts dan komt de verhouding van de zuurstofopname in beide longen overeen met de doorstromings-verhouding.

In verband met de eerste eis zijn in de loop van het onderzoek een aantal proeven verricht om na te gaan, hoe snel de longcirculatie zich herstelt van de gevolgen van langdurige stikstofademhaling (pg. 89). Zelfs na 10 minuten luchtademhaling is nog niets te vinden van een terugkeer van de circulatie in de stikstoflong tot de normale grootte. Gezien het feit, dat een registratie van de zuurstofopname van beide longen in totaal slechts $2\frac{1}{2}$ minuten lucht- of zuurstofademhaling vereist, behoeft men dus niet te vrezen voor een acute wijziging van de circulatieverhouding tijdens de meting. Daar gewoonlijk slechts één bepaling per uur verricht wordt, is het waarschijnlijk, dat ook herhaalde bepalingen niet storen.

De voorwaarde, dat het bloed van rechter- en linkerlong tijdens de meting eenzelfde zuurstofgehalte moet bezitten, zal thans worden besproken. Hierbij kan men zich in de eerste plaats afvragen, of de alveolairmembraan geen blijvende verandering ondergaat, hetzij in de zuurstoflong door het langdurig contact met hoge zuurstofspanningen, hetzij in de stikstoflong door de voortdurende hypoxie. Zou op deze wijze in één der beide longen een vertraging van de diffusie optreden en de zuurstofopname dalen, dan wordt aan de gestelde eis van gelijke oxygenatie van het bloed in beide longen bij dubbelzijdige luchtademhaling niet meer voldaan.

De kans op het ontstaan van een diffusiebelemmering in de zuurstoflong door de inwerking van hoge zuurstofspanningen is bij de in aanmerking komende proefduur niet groot. Op pg. 59 wordt de mogelijkheid van een zuurstofbeschadiging van de long besproken en verwezen naar proeven, uitgevoerd met enerzijds lucht-, anderzijds zuurstofademhaling (pg. 83 e.v.), waarbij noch bij het gebruik van zuivere zuurstof, noch bij

60% zuurstof tekenen van een dergelijke beschadiging konden worden waargenomen.

Van een eventuele diffusiebelemmering in de stikstoflong, welke onder invloed van langdurig zuurstofgebrek zou kunnen ontstaan, zijn mij uit de literatuur geen gegevens bekend. De invloed van een diffusiebelemmering in één der beide longen op de verhouding van de zuurstofopname in linker- en rechterlong bij dubbelzijdige luchtaademhaling kan teniet gedaan worden door tijdens de meting zuurstof te laten ademen in plaats van lucht. In dit geval ontstaat zelfs bij een verminderde diffusie-coëfficiënt een volledige arterialisatie van het bloed. Wanneer nu bij luchtaademhaling de arterialisatie van het bloed in de stikstoflong tengevolge van een diffusiebelemmering onvoldoende was en de zuurstofopname hierdoor te laag, dan zou men bij dubbelzijdige zuurstofademhaling naar verhouding een grotere zuurstofopname in deze long moeten vinden. Uit een aantal proeven is echter gebleken, dat juist het omgekeerde het geval is, zodat er geen reden bestaat om een dergelijke verandering in de stikstoflong aan te nemen. Het is integendeel de zuurstoflong, die ten opzichte van de andere long bij dubbelzijdige zuurstofademhaling meer zuurstof opneemt dan bij dubbelzijdige luchtaademhaling. Toch kan een diffusiebelemmering in de zuurstoflong niet de oorzaak hiervan zijn, daar deze op andere gronden (pg. 86) kan worden uitgesloten.

Het bovenbedoelde verschil wordt groter, naarmate de zuurstoflong (tengevolge van een vaatvernauwing in de stikstoflong) een groter deel van de totale zuurstofopname op zich neemt. Dit wijst de weg tot het vinden van de factoren, die hier ter verklaring kunnen dienen. Als zodanig komen in aanmerking:

1. verschillen in het alveolaire zuurstofgehalte van linker- en rechterlong.
2. verschillen in het alveolaire koolzuurgehalte van linker- en rechterlong.
3. de invloed van de diffusietijd.

Een nadere beschouwing over deze factoren, die juist bij dubbelzijdige luchtaademhaling hun invloed doen gelden en niet bij dubbelzijdige zuurstofademhaling, is onder meer van belang, omdat daarbij gewezen kan worden op enkele onvolkomenheden van een vergelijkende meting van de zuurstofopname bij vulling der ademsystemen met lucht.

Verbruikt een dier zuurstof uit een gesloten ademsysteem, gevuld met zuivere zuurstof, dan zal het volume verminderen, maar het zuurstofpercentage niet dalen. Geheel anders is dit bij vulling met lucht (21% O_2): dan treedt óók een daling van het zuurstofpercentage op. Onder normale omstandigheden bedraagt deze daling in mijn proeven, gedurende een ademperiode van 2 minuten, ongeveer 3 à 4% (zie tabel 3, 15.00—17.10 uur). Aan het eind van deze periode ademt het konijn dus geen 21%, doch 17 à 18% zuurstof. Het alveolaire zuurstofpercentage ligt ongeveer 5% lager. Aangezien de daling voor beide longen ongeveer gelijk is, wordt de normale verhouding tussen de zuurstofopname links en rechts er niet belangrijk door gewijzigd. Anders wordt dit, wanneer het aandeel van beide longen in de zuurstofopname niet langer ongeveer gelijk is, doch bijv. de linkerlong twee maal zoveel opneemt als de rechter. In dit geval kan men aan de linkerkant een sterkere daling van het zuurstof-

percentage in het gesloten ademsysteem verwachten. Tabel 3 toont een daling van 3,8% links (24.30 uur) en 2,4% rechts (1.10 uur).

Onder deze omstandigheden ontstaat dus in het verloop van de registratie een ongelijke samenstelling van de inspiratielucht aan beide zijden. Het verschil, in bovenstaand voorbeeld 1,4%, zal gemakkelijk tot 2% kunnen oplopen.

Het verschil in alveolaire gassamenstelling is echter nog veel groter. Dit is te verklaren, doordat in de te beschrijven proeven wel een verandering van de zuurstofopname, doch geen wijziging van de ventilatie optreedt. De ventilatie van de long met de grootste zuurstofopname is relatief gering. Het verschil in zuurstofpercentage tussen inspiratielucht en alveolairlucht neemt daardoor toe. In de andere long is het juist omgekeerd. Voor de linkerlong (tabel 3) is dit verschil $17,09 - 11,00 = 6,09\%$, voor de rechterlong $18,51 - 15,56 = 2,95\%$. Dit effect zal ook bij zuurstofademhaling optreden.

TABEL 3.¹⁾

t	Vulling ademsysteem	O ₂ opname totaal cc/min	O ₂ % R	insp. O ₂ % na 2 min. registratie		alveol. O ₂ % na 1 min. 45 sec. registratie	
				L	R	L	R
15.00	lucht	19,6	55,6	17,48	17,14		
16.15	"	16,7	58,1		17,36		12,05
17.10	"	16,2	56,8	18,03		13,21	
19.45	"	17,5	48,6*	17,14	17,53		
22.00	"	20,0	43,5	16,66	17,73		
22.15	zuurstof	19,4	35,1				
24.30	lucht	17,8	34,8	17,09		11,00	
1.10	"	18,5	33,5		18,51		15,56
1.50	zuurstof	19,3	28,5				

*) Van 17.20 uur af ademt de rechterlong een zuurstofarm gasmengsel (2,3% O₂), waardoor circulatie en zuurstofopname in deze long gaan afnemen (zie hoofdstuk III).

Tijdens de registratie ontstaat dus bij een ongelijke zuurstofopname in beide longen niet alleen een verschil in samenstelling van de inspiratielucht, maar bovendien een nog groter verschil in alveolair zuurstofpercentage. De getallen uit ons voorbeeld, 11,00% links en 15,56% rechts, geven een indruk van de grootte hiervan. Bij deze waarden behoort ook een verschillende zuurstofverzadiging van het bloed in de longen, respectievelijk 93,7 en 97,0% (*ceteris paribus*). Bij een veneuze verzadiging van 60% zou een gelijk volume bloed in de linkerlong dus 10% minder zuurstof opnemen dan in de rechterlong.

Bij vulling van de gesloten ademsystemen met zuurstof zou ook een verschil in alveolair zuurstofgehalte optreden, doch dit kan, in verband met het vlakke verloop der dissociatiekromme bij hoge zuurstofspanningen, niet leiden tot verschillen in verzadiging. De fout van 10% treedt dan niet

¹⁾ Afkortingen zie pg. 61.

op en bij een vergelijking van bepalingen met lucht- en zuurstofademhaling, kan men dus de grootte van de fout experimenteel nagaan. Als voorbeeld kunnen de bepalingen uit tabel 3 van 22.00 en 22.15 uur dienen. Bij een bepaling met lucht bedraagt het aandeel van de rechterlong in de totale zuurstofopname 43,5% en aangezien met de tijd deze waarde gedurig daalt, mag men aannemen, dat een soortgelijke bepaling te 22.15 uur een uitkomst van ongeveer 42,5% zou moeten leveren. Men vindt echter bij een bepaling met zuurstof 35,1%. Indien bij luchtademhaling de zuurstofopname der linkerlong, zoals boven uiteengezet, 10% te laag was, zou het verschil tussen beide waarden kleiner zijn. De fout is dus groter dan te verwachten is op grond van verschillen in alveolair zuurstofgehalte alleen. Een vergelijking van de bepalingen van 1.10 en 1.50 uur levert hetzelfde resultaat.

Blijkbaar zijn nog andere factoren werkzaam in de sterk doorstroomde long, die de zuurstofopname speciaal bij luchtademhaling nog verder beperken. Het ligt voor de hand hierbij aan de alveolaire koolzuurspanning te denken, die op grond van de grotere koolzuurafgifte in deze long hoger moet zijn dan aan de andere kant. Een hogere koolzuurspanning zal de binding van zuurstof aan haemoglobine lossen maken, hetgeen vooral bij lagere zuurstofspanningen merkbaar is. Dit zal de zuurstofopname in de sterk doorstroomde long ongunstig beïnvloeden, juist bij de genoemde lage alveolaire zuurstofpercentages tijdens luchtademhaling. Inderdaad werden bij de alveolaire zuurstofpercentages van 11,00% links en 15,56% rechts in ons voorbeeld koolzuurpercentages gevonden van respectievelijk 5,23 en 4,30%. Het verschil (bijna 1%) is kleiner dan dat van de zuurstofpercentages. Theoretisch was dit te verwachten, omdat de koolzuurafgifte meer dan de zuurstofopname afhankelijk is van de ventilatie (pg. 17).

Quantitatief gezien echter lijkt ook deze factor onvoldoende om het verschil tussen de bepalingen bij lucht- en zuurstofademhaling te verklaren. Hiervoor komt verder nog in aanmerking de mogelijkheid van een onvoldoend zuurstofspanningsevenwicht tussen alveolairlucht en bloed door een verkorting van de diffusietijd in de sterk doorstroomde long. Bij zuurstofademhaling behoeft men dit vanwege de zeer hoge diffusiedruk niet te vrezen, doch juist bij de lage alveolaire zuurstofspanning, welke bij ademhaling uit een gesloten systeem met lucht optreedt, bestaat hierop grote kans.

Van alle genoemde factoren heeft men bij zuurstofademhaling geen last. Tabel 4 geeft een indruk van de verschillende uitkomsten voor de verhouding van de zuurstofopname in beide longen bij gebruik van lucht en van zuurstof in de gesloten ademsystemen.

TABEL 4.

Aandeel van de rechterlong in procenten van de totale zuurstofopname.

bij luchtademhaling:	52,9	51,0	42,5	42,5	32,2	27,6	27,2
bij zuurstofademhaling:	53,3	52,0	37,9	35,1	28,5	22,5	22,0

Telkens zijn twee waarden onder elkaar gerangschikt, die bij zoveel mogelijk gelijke toestanden behoren. Gelijktijdige bepalingen zijn onmogelijk, zodat

geëxtrapoleerd moet worden. De verhoudingsgetallen lopen sterker uiteen, naarmate de verhouding meer van de normale afwijkt. Dit is in overeenstemming met bovenstaande overwegingen. Op grond hiervan lijkt het aan te bevelen bij de meting van de zuurstofopname van beide longen de gesloten ademsystemen met zuurstof te vullen.

Het volgende argument echter heeft bij de opzet der proeven geleid tot het gebruik van dubbelzijdige luchtademhaling bij de bepaling van de zuurstofopname. Bij de vervanging van de stikstof-zuurstofademhaling, welke gewoonlijk bij mijn proeven werd gegeven, door een régime, waarbij door beide longen een gelijk gasmengsel wordt geademd, is het wenselijk er voor te zorgen, dat het arteriële zuurstofgehalte niet te zeer verandert. Is dit wel het geval, dan is immers ook een verandering van het veneuze zuurstofgehalte tijdens de eerste minuten na de omschakeling der ademmengsels te verwachten. Pas wanneer de zuurstofverzadiging van het veneuze bloed zich aan de nieuwe toestand zal hebben aangepast, zal de gaswisseling in de longen constante waarden bereiken.

Dergelijke variaties in de zuurstofopname van de longen, juist op het ogenblik der meting, zijn in principe ongewenst. Bij vulling van het ademstelsel met zuurstof in plaats van lucht, zijn grotere variaties te verwachten. Om deze redenen is aan luchtademhaling tijdens de meting de voorkeur gegeven, ofschoon de eerder genoemde omstandigheden meer voor het gebruik van zuivere zuurstof pleiten. Indien niet het tegendeel is vermeld, hebben de bij de beschrijving der resultaten opgegeven verhoudingsgetallen voor de zuurstofopname van beide longen steeds betrekking op de toestand bij dubbelzijdige luchtademhaling tijdens de meting. Wil men derhalve uit deze verhouding de circulatieverhouding in rechter- en linkerlong afleiden, dan moet men een correctie in rekening brengen. Omtrent de grootte van deze correctie krijgt men een indruk uit de gegevens van tabel 4.

De fout, die aldus de gebruikte methode aankleeft en die door zuurstofademhaling tijdens de registratie zou kunnen worden verholpen, maakt, dat de gevonden reacties minder geprononceerd schijnen, dan ze in werkelijkheid zijn. Vindt men bijv. een daling van het aandeel der rechterlong in de totale zuurstofopname van 55% tot 27,5% of een schijnbare halvering van het aandeel van deze long in de totale longcirculatie, dan bestaat in werkelijkheid een daling tot ongeveer 22%, dus een sterker effect.

De beschreven methode heeft boven die, welke onder A en B zijn genoemd, het voordeel, dat zij een quantitative berekening van de doorstromingsverhouding toelaat. Een dergelijke berekening stuit, wanneer men uitgaat van het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed, op grote moeilijkheden, doordat verschillende grootheden, welke voor de berekening nodig zijn, niet of niet nauwkeurig genoeg bepaald kunnen worden. Hier staat tegenover, dat geringe wijzigingen in de doorstromingsverhouding goed en misschien zelfs beter met de onder A en B genoemde methoden tot uiting komen.

Past men uitsluitend de spiographische methode toe, dan kan het operatieve trauma van het proefdier uiterst gering zijn. De indruk werd verkregen, dat dit van invloed is op intensiteit en ontwikkelingssnelheid

van de te beschrijven reactie (zie pg. 59). Bij een combinatie van de spirographische methode met één der andere genoemde methoden, kunnen veranderingen van de longcirculatie op twee manieren onderzocht worden: enerzijds door de verandering van de zuurstofopname van de beide longen, anderzijds door de wijziging van het zuurstofgehalte van het arteriële bloed.

D. Algemene hulpmiddelen.

1. Trachea-diviseur.

De „diviseur tracheale” van Mathieu en Hermann (1925) is door Dirken (1937) voor konijnen gemodificeerd. Dit type diviseur is ook bij mijn proeven toegepast. Het voordeel van een diviseur boven andere methoden om een gescheiden ventilatie tot stand te brengen is gelegen in de gemakkelijke hanteerbaarheid, de betrouwbare afsluiting, de symmetrie van de apparatuur ten opzichte van beide longen, de minimale stenose van de reeds zo kleine luchtwegen van het konijn en het ontbreken van druk op zenuwen of vaten in de buurt van de longhili.

Men kan zich afvragen, of het inbrengen van een starre diviseur, waarvan de lepels zich bevinden ter hoogte van de bifurcatie, niet door druk op de longvaten in het hilusgebied een wijziging van de circulatie in de longen kan teweegbrengen. Een stoornis treedt evenwel alleen op, wanneer bijv. door de zwaarte van de rubberslangen de diviseur zeer sterk scheef getrokken wordt. In dat geval kan een verandering van de gemeten arteriële zuurstofspanning optreden, welke terug te voeren is tot een eenzijdige stenose der ademwegen. Bij een correcte ligging van de diviseur zijn echter geen storingen te vrezen.

De ventilatieverhouding vertoont in verschillende, gelijktijdig opgenomen ademvolume-curven van rechter- en linkerlong enige variatie. Deze blijft echter binnen grenzen, welke als normaal te beschouwen zijn en mag niet toegeschreven worden aan een stenose van linker of rechter ademweg door de diviseur. Ook bij meting van de respiratorische schommelingen van de pleuradruk blijkt niets van een ademstenose. Na het inbrengen van de diviseur treden noemenswaardige veranderingen van ademfrequentie of van ademtype niet op. Ook op overwegend eenzijdige reflectorische remming der adembewegingen zouden variaties in de verhouding van de ademvolume van beide longen kunnen berusten. Björkman (1934) denkt aan deze mogelijkheid in verband met de ligging van de bronchoscoop in de linkerhoofdbronchus bij zijn broncho-spirometrische methode. Bij de symmetrisch gebouwde diviseur is de kans hierop veel geringer.

Geringe afwijkingen van de normale verhouding der ademvolumina beïnvloeden echter ternauwernood de zuurstofopname van de afzonderlijke longen. Dit blijkt o.a. uit de onderzoeken van Moore en Cochran (1932/1933), die bij een kunstmatige stenose van een hoofdbronchus, ondanks aanzienlijke vermindering van het ademvolume van de gelijkzijdige long, vrijwel geen beïnvloeding van de zuurstofopname konden waarnemen. In aanmerking genomen de eenvoud van toepassing en het ontbreken van een noemenswaardige beïnvloeding der ademhaling, kan de trachea-diviseur het meest geschikte instrument geacht worden voor proeven met gescheiden ventilatie bij konijnen.

Bij het gebruik van de juiste maat — de uitwendige diameter bij verschillende maten klimt op met trappen van $\pm 0,5$ mm van 5 tot 7 mm — is de afsluiting zó goed, dat bij een overdruk van meerdere centimeters water geen lek te bespeuren valt. Door het toepassen van eenzijdige overdruk kan de afsluiting vóór het begin van een proef gecontroleerd worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een kwikspirometer, die daartoe met een gewichtje wordt verzwaard. Ook het ademvolume van beide longen wordt van te voren met de spirometer gecontroleerd, zodat een eventuele afsluiting van een hoofdbronchus, bijv. door bloed, niet aan de aandacht kan ontsnappen. Vóór het inbrengen wordt de diviseur ingevet met 2% cocaine in vaseline.



Fig. 7.
Trachea-diviseur

Fig. 7 geeft de vorm van het instrument weer, zoals het gebruikt wordt, wanneer de zuurstofopname niet bepaald behoeft te worden. Door de buisjes a worden beiderzijds de gewenste gasmengsels geleid. Bij toepassing van de spirographische methode zijn de buisjes a niet aanwezig. Het dwarse verbindingsstuk, dat evenals de gehele diviseur door een tussenschot in twee helften is verdeeld, wordt dan links en rechts aangesloten op de ademventielen (zie fig. 6). Bij b zijn de aanzetstukjes zichtbaar van twee capillaire metaalbuisjes, die zich aan weerszijden van de scheidingswand voortzetten tot aan de lepels. Hierlangs kan men een kleine hoeveelheid lucht uit de omgeving van de bifurcatie afzuigen aan de linker- of rechterkant, bestemd voor alveolairlucht-analyses. De beide onderste lepels zijn afgerond en steken niet buiten de diameter van de buis uit. Zij komen aan weerszijden van de carina te liggen.

2. Het maken van gasmengsels.

Bij mijn proeven moet veelal gedurende lange tijd een gasmengsel van bepaalde samenstelling in een hoeveelheid van $\pm 1,8$ L per minuut aan iedere long worden aangeboden. Deze hoeveelheid gas stroomt dus langs elke zijde van de diviseur en moet groot genoeg zijn om met zekerheid het opnieuw ademen van uitgeademd gas te voorkomen. De benodigde mengsels werden op de volgende wijze bereid. De druk in de beide gasflessen (bijv. lucht en zuurstof) wordt met reduceerventielen teruggebracht tot een bepaalde waarde, meestal tussen 1 en 8 atmosfeer. Op de reduceerventielen worden nauwe capillaire buizen aangesloten. Deze worden gemaakt uit metaalcapillairen of uit getrokken dikwandige capillaire glasbuizen, ingekit in koperen omhulsels. Van te voren is door ijking de hoeveelheid gas vastgesteld, welke de capillairen bij verschillende in aanmerking komende druk doorlaten. Door het instellen van de druk in het reduceerventiel is de uitstromende hoeveelheid gas te regelen. Deze hoeveelheid blijft constant, ook al daalt de druk in de gasfles van 150 tot 10 atmosfeer. Het gas uit beide flessen is van te voren geanalyseerd en men kan dus uitrekenen, welke hoeveelheden uit iedere fles moeten

stromen om samen het gewenste mengsel te leveren. Door de keuze van de juiste capillair en de juiste druk worden deze hoeveelheden verkregen.

De nauwkeurigheid van de methode hangt af van de nauwkeurigheid, waarmee de reguleur van het reduceerventiel de lage druk (0—8 atmosfeer) handhaaft bij dalende druk in de gasfles. Voor ons doel bleken de gewone handelsventielen nauwkeurig genoeg. Deze methode biedt het voordeel van haar eenvoud boven andere methoden, welke het gebruik van gekoppelde, gasmeters vereisen.

De samenstelling van het berekende mengsel moet door gasanalyse gecontroleerd worden. Meestal kan men de menging vooraf tot voldoende nauwkeurigheid regelen, doch een controle is noodzakelijk. Een eenmaal ingesteld mengsel blijft verder constant van samenstelling.

3. Bepaling van „alveolaire gasspanningen” bij het konijn.

De oorspronkelijke bedoeling van deze bepaling was om door combinatie hiervan met de gegevens van de verzadigingsmethode en met behulp van een zuurstofdissociatiekromme van bloed van het proefdier tot een quantitative berekening van de doorstromingsverhouding van beide longen te komen. Het is echter gebleken, dat zó slechts een schatting van de grootte van deze verhouding mogelijk is, omdat verschillende niet nauwkeurig genoeg bekende gegevens grote fouten bij de berekening kunnen veroorzaken (pg. 97). De spirographische methode komt voor dit doel meer in aanmerking. Toch werden ook verder de alveolaire gasspanningen bepaald en wel voornamelijk voor het vaststellen van de zuurstofspanning, welke in de long heerst. Tegelijk verkrijgt men hierdoor een controle op de bereiding der gasmengsels. Voor dit doel is de nauwkeurigheid van deze bepaling voldoende.

De methode vertoont in principe enige overeenkomst met die van A. Krogh en M. Krogh (1910), doch de uitvoering is een geheel andere. Voor het verkrijgen van een monster alveolairlucht wordt door middel van een later te beschrijven zuigapparaat voortdurend met een geringe snelheid gas afgezogen door buisjes, welke uitmonden ter hoogte van de bifurcatie. Deze gasstroom (200—250 cc per minuut) wordt geleid door een monsterbuisje (fig. 8). De inhoud van de leiding tussen bifurcatie en buisje bedraagt ongeveer 0,03 cc en wordt derhalve in een fractie van een seconde door het aangezogen gas uitgespoeld. Bij het einde van een expiratie, wordt het monsterbuisje plotseling aan beide uiteinden tegelijk afgesloten met een dubbelklem (D). Men mag aannemen, dat dan het gas in het buisje in zijn samenstelling vrijwel overeenkomt met de alveolairlucht. Van hieruit wordt het gasmonster (ongeveer 0,2 cc) overgebracht in een microgasanalyse-apparaat.

In tegenstelling met de door Kraan (1936) beschreven methode voor de mens is het te analyseren gas afkomstig van één expiratie en niet van meerdere. Het juiste ogenblik van afsluiten van het monsterbuisje is niet automatisch ingesteld, doch dient door de onderzoeker zelf te geschieden. Bij enige routine zijn zeer constante uitkomsten te verkrijgen. Bij een snelle ademhaling van het proefdier is het juiste moment echter moeilijk

te treffen. Een beschrijving van de onderdelen der apparatuur, aan de hand van fig. 8, moge hier volgen.

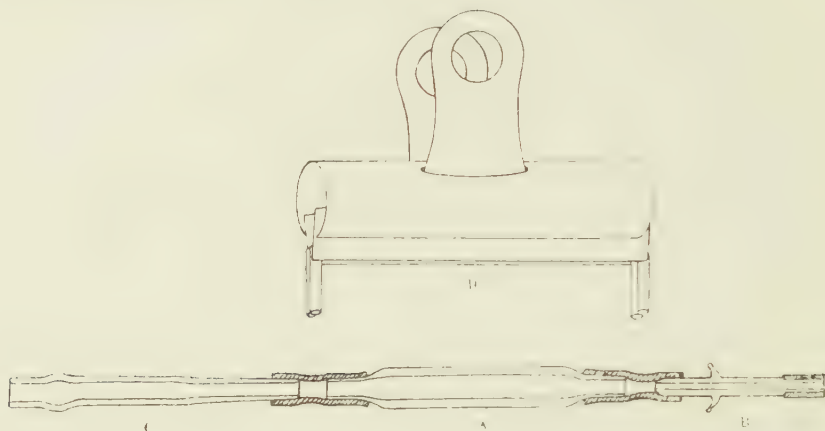


Fig. 8.
Apparatuur voor alveolairlichtbepaling (zie text).

a. Het monsterbuisje (A) bestaat uit een dikwandige glascapillair van 4 cm lengte met een inhoud van bijna 0,2 cc. De uiteinden zijn toegespitst en door middel van korte stukjes ventielslang enerzijds met een „glasnaald” (B), anderzijds met een conisch glazen verloopstukje (C) verbonden. De glasnaald is 2,5 cm lang en bestaat uit een glascapillair met een lumen van 0,35 mm. Het ene einde is enigszins conisch geslepen om gemakkelijk een ventielslangetje er over te kunnen schuiven. Bij het vrije uiteinde is over een afstand van 4 mm een deel van de buitenwand afgeslepen en om dit dunnere stukje buis kan een even lang stukje ventielslang worden geschoven. Dit uiteinde past in het trechtervormige einde van de meetcapillair van het microgasanalyse-apparaat. Het korte stukje ventielslang doet daarbij dienst als afsluiting en stootkussen. Aan de zijkant van de glasnaald is een glazen haakje aangesmolten, bestemd voor bevestiging van de naald op het analyse-apparaat (pg. 57).

Van de bifurcatie wordt gas weggezogen via het capillaire buisje in een helft van de divideur (pg. 52) en vervolgens door de beschreven combinatie: glasnaald, monsterbuisje, verloopstuk naar het zuigapparaat. Door een dubbelklem (D) kunnen gelijktijdig de korte ventielslangetjes aan weerszijden van het monsterbuisje worden afgeklemd bij het eind van een expiratie. Het gas, dat zich op dat moment in het buisje bevindt, wordt geanalyseerd.

b. Het zuigapparaat bestaat uit twee flessen, op 1 m hoogte boven elkaar geplaatst. Door het openen van een kraan stroomt water uit de bovenste fles, zodat gas naar binnen wordt gezogen. De stroomsnelheid wordt geregeld met een schroefklem op de verbindingsslang. De juiste snelheid (250 cc per minuut) wordt afgesteld door het drukverval in een



Fig. 9. Microgasanalyse-apparaat
Meet- en compensatie-
capillair in watermantel

vaste weerstand in de zuigleiding te meten met een differentiaalmanometer. Vooraf is het juiste drukverschil door ijking bepaald.

c. Het microgasanalyse-apparaat zal elders uitvoerig worden beschreven. Omdat de techniek van de alveolairlucht-bepaling voor de onderhavige proeven van ondergeschikt belang is, volgt hier slechts een korte beschrijving.

De methode kan worden beschouwd als een modificatie van de microgasanalyse volgens Schmit-Jensen (1920). De grootte van een gasbel wordt gemeten in een gecalibreerde glascapillair vóór en na absorptie van zuurstof en koolzuur.

Speciaal bij microgasanalyse kan het oplossen van gas, vooral van koolzuur, in de afsluitvloeistof, een bron van fouten vormen. Kwik als afsluitvloeistof voldoet minder goed, omdat het kwikoppervlak spoedig vuil wordt, waardoor de meniscus blijft kleven tegen de glaswand. Daarom werd gebruik gemaakt van het door Schmit-Jensen aangegeven „G.S. mengsel”, bestaande uit gelijke delen glycerine en verzadigde keukenzoutoplossing aangezuurd met zwavelzuur. Koolzuur en andere gassen lossen hierin veel slechter op dan in aangezuurd water, hetwelk Krogh (1908) voor zijn analyses gebruikte. Door het toepassen van correcties kan een systematische fout tengevolge van deze oorzaak worden uitgeschakeld. Dit mengsel heeft echter het nadeel van zijn grote viscositeit, waardoor bij het inzuigen van een gasbel in de meetcapillair een wisselend dikke laag vloeistof tegen de glaswand kan achterblijven. Een exacte volume-meting is dan niet mogelijk. Door echter de snelheid, waarmee de gasbel ingezogen wordt, steeds gelijk te doen zijn, kan men de dikte van de, tegen de capillairwand achtergebleven, vloeistoflaag constant houden. Vergelijkende volumemetingen kunnen dan worden verricht door de lengte van de gasbel in de meetcapillair te bepalen. Schmit-Jensen gebruikt voor dit doel een door een uurwerk aangedreven schroef, die in- en uitgedraaid kan worden. Bij mijn methode wordt geen schroef, maar een zuigertje toegepast, dat door een klein uurwerk met constante snelheid wordt uitgetrokken (fig. 10). Dit uurwerkje is een voor het doel omgebouwde photozelfontspanner (d), voor-

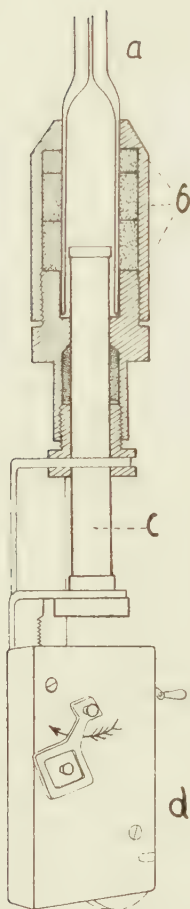


Fig. 10. Afneembare kop met zuigertje en motor

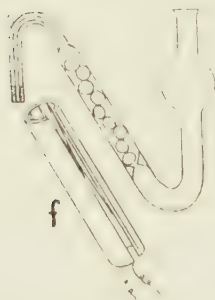


Fig. 11. Absorptiepipet met verwarmingsmanchet

zien van een verbeterde reguleteur. Het kan aan het analyse-apparaat worden gehangen en is daardoor handiger in het gebruik dan een grotere, vast opgestelde veermotor.

Het te analyseren gasvolume bedraagt ongeveer 200 mm³. Dit is het dubbele van het volume van het apparaat van Schmit-Jensen. De vorm van het apparaat is aangegeven in fig. 9. Het uiteinde (a) van de meetcapillair wordt voorzien van een afneembare, koperen huls (fig. 10), waarin zich het zuigertje van lucite (c) bevindt. Een afneembare huls is gemakkelijker dan een vastgekitte huls, met het oog op het schoonmaken van het apparaat. De vast aangepaste pakking van drie stijve rubberringen (b) laat geen verwrikken toe, hetgeen voor de meting een essentiële voorwaarde is. Het veel en zorgvuldig schoonmaken van het apparaat is van belang voor de nauwkeurigheid der analyses. Bij het trechtervormige einde (fig. 9, e) wordt het gas ingebracht. Schmit-Jensen voert de absorptie van koolzuur en zuurstof met loog en pyrogallol eveneens uit in dit trechtertje, dat daarbij naar beneden is gekeerd. De hiervoor benodigde manipulaties zijn echter bij gasbellen, groter dan 100 mm³, lastig uitvoerbaar en de analyse mislukt dan gemakkelijk door het binnendringen van luchtbellen.

Op dit punt is daarom de methode grondig gewijzigd door toepassing van speciale absorptiepipetten (fig. 11), die door middel van een elastiek op het naar boven gekeerde trechtertje kunnen worden geplaatst. Door bewegen van het zuigertje kan de gasbel in de pipet worden overgebracht en teruggezogen. Dit geschiedt enkele malen. Het contactoppervlak tussen gas en absorptievloeistof wordt nog vergroot door glasparels in de absorptiepipet, zodat de absorptie zeer snel geschiedt. De vorm van de absorptiepipetten dient aan zeer bepaalde eisen te voldoen, omdat enerzijds de schadelijke ruimte zeer klein moet zijn, anderzijds echter de vorming van druppeltjes in het nauwe gedeelte van de pipet moet worden voorkomen. Als absorptiereagentia werden gebruikt een 33% kalilooplossing voor koolzuur en een alkalische pyrogalloloplossing (10 gram pyrogallol in 100 gram KOH van S.G. 1,52) voor zuurstof. De loogoplossing werd zo sterk gekozen om de oplosbaarheid van zuurstof en stikstof tot een minimum

te reduceren. Sterkere loogconcentraties zijn te visceus. Bij temperaturen beneden 15° C bleek het nuttig de zuurstofabsorptiepipet electrisch te verwarmen tot $\pm 25^{\circ}$ C met een verwarmingsmanchet (fig. 11,f).

Bij de berekening van de koolzuur- en zuurstofpercentages uit de gemeten waarden moeten verschillende correcties in acht genomen worden:

a. temperatuur en drukcorrectie. Hiertoe wordt telkens gelijktijdig met de metingen de lengte van een ongeveer even grote gasbel bepaald, in een tweede capillair, welke zich in dezelfde watermantel bevindt (fig. 9).

b. meniscuscorrectie: wanneer de lengte van een gasbel in een capillaire buis als maat voor het volume wordt genomen, moet men rekening houden met de ronding van de menisci.

c. correctie voor het oplossen van koolzuur in de afsluitvloeistof.

d. correctie voor het oplossen of vrijkomen van zuurstof en stikstof uit de loog gedurende de koolzuur-absorptie.

De standaardafwijking voor koolzuur-analyses bleek bij verschillende bepalingenreeksen ongeveer 0,05—0,08% te bedragen, zelfs bij zeer hoge koolzuurwaarden. De nauwkeurigheid der zuurstofbepaling is even groot, behalve bij zeer hoge zuurstofpercentages. De fout kan dan dubbel zo groot worden.

Een afzonderlijke bespreking verdient de wijze, waarop het gasmonster wordt overgebracht in het analyse-apparaat. De glasnaald (fig. 8) wordt op soortgelijke wijze als de absorptiepipet met een elastiek in het naar boven gekeerde trechtervormige einde van de meetcapillair bevestigd. Het lumen van glasnaald en ventielslang beneden de klem is van te voren geheel gevuld met G.S. mengsel en ook boven de dubbelklem zijn slangetje en verloopstuk hiermee gevuld. Na het afnemen van de klem kan dus het monster zonder luchtcontact in de meetcapillair worden gezogen.

Een hoofdfactor bij de nauwkeurigheid van de hierboven omschreven „alveolairlucht“-bepaling bij het konijn is niet de nauwkeurigheid der microgasanalyse, maar het kiezen van het juiste tijdstip voor het sluiten van de klem. Zowel grove fouten, die gewoonlijk niet aan de aandacht zullen ontsnappen, als onopvallende afwijkingen zijn hierdoor mogelijk.

In hoeverre de bifurcatielucht op het einde van een expiratie als alveolairlucht beschouwd kan worden is met deze methode moeilijk na te gaan. Toch kan, nadat enige routine is verkregen, de nauwkeurigheid m.i. geschat worden op minstens 0,5%, op grond van uitkomsten van seriebepalingen bij eenzelfde proefdier onder dezelfde of langzaam veranderende omstandigheden. Deze nauwkeurigheid, welke niet veel verschilt met die van de alveolairluchtbepaling bij de mens, is echter ontoereikend als grondslag voor berekeningen over de longcirculatie.

Bij een snelle ademhaling worden de resultaten minder betrouwbaar.

4. Aërosolen.

Een gedeelte van het onderzoek was gewijd aan de bestudering van het effect van pharmaca, toegediend in de vorm van aërosolen, d.w.z. fijn verdeelde nevels, welke bij inademing diep in de long doordringen. De bereiding hiervan wordt beschreven in hoofdstuk V (pg. 132).

E. Verloop van de proeven.

Het konijn wordt genarcotiseerd met urethaan (carbaminas aethylicus), 1 à 1½ gr per kg, als subcutane injectie in 20% oplossing. Zware dieren vereisen een relatief hogere dosis. De narcose wordt tijdens de veelal langdurige proeven op peil gehouden door kleinere injecties van 3—4 cc naar behoefte, bijv. om de 6 uren. Bij een deel der proeven is de begin-dosis voor ongeveer één derde gedeelte als intraveneuze injectie gegeven teneinde een sneller optredende narcose te verkrijgen. Deze werkwijze is echter opgegeven, omdat bij uitsluitend subcutaan toegediende narcose de toestand van het dier beter op peil bleef en de narcose een gelijkmatiger verloop vertoonde.

De urethaannarcose gaat volgens literatuurgegevens, gerefereerd door Kochmann (1936), gepaard met veranderingen van circulatie en ademhaling. Verschillende prikkels, die bloeddrukverhoging veroorzaken, doen dit niet meer na toediening van urethaan, waarschijnlijk door een vermindering van de prikkelbaarheid van het vasomotorencentrum. De beïnvloeding van de adembewegingen en van de gaswisseling bij konijnen is bij niet te diepe narcose in het algemeen gering. Urethaan veroorzaakt bij het konijn een tonusvermindering van de gladde musculatuur (zie Farmer—1938). De gevoeligheid van de caviadarm voor stoffen als histamine en acetylcholine daalt. Voor onderzoeken, waarbij nerveuze regulaties worden bestudeerd, wordt urethaan door verschillende onderzoekers als ongeschikt beschouwd (zie Dirken—1937). Burn (1938) wijst op de bezwaren tegen het gebruik van narcotica als aether, chloroform, urethaan en barbituurzuurderivaten bij onderzoeken over het vasomotorische systeem. Hij vestigt de aandacht op een onderzoek van Elliott (1912), die bij chloroform-, aether- en urethaannarcose een verhoogde adrenalinesecretie vond. Het adrenalinegehalte van de bijnier daalde daarbij ten opzichte van het gehalte van de contralaterale gedenerveerde bijnier. Er is volgens Burn reden om te veronderstellen, dat bij een dergelijke narcose het sympathische zenuwstelsel in een voortdurende prikkelingstoestand verkeert. Ook de resultaten van Hirayama (1926) bij een onderzoek over urethaannarcose bij het konijn wijzen in de richting van een verhoogde adrenalinesecretie van de bijnieren.

De genoemde bezwaren waren reden om ook een ander narcoticum, namelijk pernocton (Na— sec. butyl— β —broomallylbarbituraat in 10% oplossing) te beproeven. Doch ook barbituurzuurverbindingen schijnen niet vrij te zijn van nevenwerkingen op het gebied van het sympathische zenuwstelsel. Burn vermeldt voorbeelden van werkingen van adrenaline, welke uitblijven bij het gebruik van barbituurzuurverbindingen. Rein (1934) daarentegen beschouwt pernocton in subcutane en intramusculaire depôts als het ideale narcoticum. Bij het gebruik van pernocton, in tegenstelling tot numal, chloralose en inhalatienarcotica, blijven volgens hem alle bekende vasomotorische reacties behouden.

In mijn proeven met pernoctonnarcose werd een aanvangsdosis van 40 mgr kg langzaam intraveneus toegediend (in 2% oplossing). De langdurige narcose werd verder ondersteund door intramusculaire depôts naar behoefte of door een intraperitoneaal druppelinfuus van $\pm$ 40 mgr per

uur. Verschillen van betekenis in het verloop van proeven met urethaan- en met pernoctonnarcose konden echter niet worden waargenomen, zodat tenslotte aan de urethaannarcose de voorkeur is gegeven. Indien niet anders vermeld, is steeds deze narcose in mijn proeven toegepast.

De mogelijkheid van decerebratie is overwogen, doch niet toegepast vanwege het operatieve trauma, dat hierbij optreedt. Dat een trauma de resultaten kan beïnvloeden, bleek bij een konijn, waarbij de gewoonlijk optredende reactie der longvaten grotendeels uitbleef en naderhand bij sectie gevonden werd, dat beiderzijds de m. iliopsoas doorgescheurd was, doordat het dier bij het vastbinden en het strekken van de achterpoten op de operatietafel hevig had gesparteld. Dit wees erop, dat het wenselijk was het operatieve trauma zo gering mogelijk te doen zijn. Ook bij het vastbinden van het dier werd enige bewegingsvrijheid gelaten, opdat door spartelen van het dier geen weefsellaesies in gerekte spieren konden plaatsvinden.

Na de halsoperatie, welke om bovengenoemde reden met zo gering mogelijke weefselverscheuring geschiedt, wordt op de beschreven wijze de diviseur ingebracht in de trachea en gecontroleerd op een goede afsluiting tussen links en rechts. Beide longen moeten goed ademen door de diviseur. Het ademvolume van de rechterlong is doorgaans iets groter dan dat van de linkerlong. De operatiewond wordt vervolgens gesloten om een uitdroging van het weefsel te voorkomen. Hierna kan de rest van de apparatuur aangesloten worden op de diviseur.

Om bruikbare waarden te verkrijgen is het vooral bij de spanningsmethode nodig de zuurstoflong een hoog percentage zuurstof te laten ademen. Aanvankelijk werd meestal zuivere zuurstof (98%) hiervoor gebruikt. Daarbij doet zich de vraag voor of een zuurstofbeschadiging kan ontstaan. Zuurstofbeschadiging van de long treedt op bij zuurstofspanningen boven ± 425 mm Hg („toxische grenswaarde”) en wel des te sneller, naarmate de spanning hoger is (Becker-Freyseng en Clamann—1940). In de longen kunnen dan stuwingshyperaemie, oedeem en bronchopneumonie voorkomen. Schmiedehäusen (1909) vindt reeds na één uur ademen van zuivere zuurstof een hyperaemie van de long bij het konijn. Volgens Armstrong (1938) bedraagt de levensduur van een konijn bij ademen van 99% zuurstof ongeveer 3 dagen, volgens Achar d. c. s. (1927) bij 80% zuurstof en atmosferische druk 5 dagen.

De duur van de zuurstofademhaling in onze proeven bedroeg meestal ± 12 uren. Bij obductie werd geen longoedeem of bronchopneumonie gezien, ook dan niet, wanneer de proef 24 uren duurde. In microscopische coupes was evenmin een oedeem op te merken.

Enkele proeven werden verricht met het doel na te gaan of enige invloed van zuurstofademhaling op de longcirculatie valt waar te nemen (pg. 83). Hieruit blijkt, dat de doorstroming van de zuurstoflong ten opzichte van die in de andere, lucht ademende long niet toeneemt.

Duidelijke aanwijzingen omtrent het ontstaan van een zuurstofbeschadiging door inwerking van hoge zuurstofconcentraties konden derhalve niet worden verkregen.

Een groot deel van de proeven is, teneinde zoveel mogelijk iedere schade-lijke invloed van hoge zuurstofspanningen uit te sluiten, verricht met 60 à 70% zuurstof in plaats van 98% als ademmengsel voor de zuurstof-long. Deze spanning ligt in de buurt van de toxische grenswaarde en een zuurstofbeschadiging is hier dus in het geheel niet te verwachten, zelfs niet bij langdurige proeven. Uit de experimentele gegevens (tabel 33) zal blijken, dat ook een belemmering van de diffusie zich daarbij niet voordoet.

Bij het gebruik van mengsels met 65% zuurstof is voorts de aanwezigheid van 35% stikstof in de alveolairlucht niet zonder belang. Ademt de zuurstoflong zuivere zuurstof, dan ziet men namelijk na afloop van de proef vaak hierin kleine, niet luchthoudende, rode of paars-rode gedeelten, meestal aan de randen en de basale gedeelten van de long. Deze atelectasen moeten beschouwd worden als resorptie-atelectasen, waarvan het ontstaan bevorderd wordt door de narcose en door de zuurstofademhaling. De resorptietijd van gassen in een afgesloten long, opgeblazen tot inspiratiestand, bedraagt bij honden volgens Coryllos en Birnbaum (1932) voor koolzuur gemiddeld 4 minuten, zuurstof 15 minuten en voor stikstof 16 uren.

Hierdoor is het begrijpelijk, dat de stikstoflong meestal geen atelectasen vertoont in tegenstelling tot de zuurstoflong. Stikstof wordt langzaam geresorbeerd en houdt daardoor tevens de resorptie van andere gassen tegen. Ook de sterkere doorstroming (zie hoofdstuk IV) van de zuurstof-long bevordert de resorptie van gas in een afgesloten deel. Nog op andere wijze kan de hyperaemie van de long van invloed zijn, doordat eerder bronchusafsluiting door zwelling van het weefsel kan optreden en doordat een verwijding van de longcapillairen, gepaard met een sluiting van alveolaire stomata, de collaterale ventilatie zou kunnen verhinderen (B a a r s m a—1943, pg. 81 en 82).

Deze atelectasen kunnen, wanneer zij in sterkere mate optreden, het verloop van de proef beïnvloeden en de interpretatie der resultaten bemoeilijken. Hierdoor immers wordt het ademend oppervlak van de zuurstoflong verkleind en een gedeelte van de circulatie in die long uitgeschakeld of kortgesloten, zodat niet-gearterialiseerd bloed de grote circulatie kan bereiken. Het zuurstofgehalte van het arteriële bloed zal dan dalen of althans minder stijgen dan anders. Gewoonlijk echter waren de genoemde atelectasen klein en veroorzaakten geen last. Gebruikt men voor de zuurstoflong een mengsel met 65% zuurstof, dan treden zij practisch niet meer op. Bij de latere proeven is dan ook aan dit mengsel de voorkeur gegeven.

HOOFDSTUK III

Resultaten

A. Arteriëel zuurstofgehalte en zuurstofopname van de longen afzonderlijk bij het eenzijdig ademen van zuurstofarme gasmengsels.

Wanneer men een konijn onder narcose met behulp van een „trachea-diviseur” enerzijds lucht of zuurstof, anderzijds stikstof laat ademen, vindt men, dat het aanvankelijk lage arteriële zuurstofgehalte, in de loop van enkele uren gaat stijgen. Tenslotte wordt een niveau bereikt, dat veelal niet ver ligt beneden de waarde, gevonden bij dubbelzijdige lucht- of zuurstofademhaling. Enkele voorbeelden van proeven, uitgevoerd met behulp van de verzadigingsmethode, illustreren dit (tabel 5, 6 en 7).

TABEL 5.*)

t	insp. O ₂ ‰	HbO ₂ ‰
9.20	L 99, R 99	
10.05	„	100,0
10.06	L 0,22, R 99	
10.16	„	81,2
10.31	„	79,0
11.01	„	81,8
12.01	„	85,6
13.34	„	89,0
16.31	„	92,7
18.01	„	94,1
19.30	„	95,6
20.50	„	96,7

Niettegenstaande het feit, dat één long vrijwel zuivere stikstof ademt, herstelt zich de arteriële zuurstofverzadiging spontaan in de loop van 8 à 10 uren.

*) Afkortingen, geldende voor alle volgende tabellen:

L = linkerlong. R = rechterlong.

t = moment van de bepaling

insp. O₂ ‰ = zuurstofpercentage in inspiratielucht.

insp. CO₂ ‰ = koolzuurpercentage in inspiratielucht.

alveol. O₂ ‰ = alveolair zuurstofpercentage.

O₂ opname = zuurstofopname in cc per minuut.

adempl. = ademlucht (volume van één enkele ademhaling in cc).

HbO₂ ‰ = arteriële verzadiging.

art. pO₂ = arteriële zuurstofspanning in mm Hg.

n = ademfrequentie per minuut.

TABEL 6.

t	insp. O ₂ ‰	HbO ₂ ‰
9.25	L 99, R 99	
10.10	"	100,7
10.13	L 0,46, R 99	
10.23	"	90,7
10.40	"	85,2
11.10	"	83,4
12.10	"	86,2
13.40	"	91,8
15.10	"	94,2
16.40	"	97,8
18.10	"	99,0
19.10	"	99,9

TABEL 7.

t	insp. O ₂ ‰	HbO ₂ ‰
12.00	L 21, R 21	95,8
12.10	L 35, R 1,92	
12.25	"	69,8
12.55	"	71,1
13.25	"	69,8
14.25	"	72,4
15.25	"	76,3
16.25	"	78,3
17.25	"	76,6
18.25	"	80,0
19.25	"	78,0
20.25	"	80,6
21.25	"	84,2
22.25	"	88,0
23.25	"	86,5
0.25	"	88,4
1.25	"	89,1
2.25	"	92,4

Ook bij minder ernstige graden van eenzijdig zuurstofgebrek ziet men hetzelfde verschijnsel. De aanvankelijke daling der arteriele verzadiging is geringer, wanneer de stikstoflong bijv. een mengsel met $+ 5\%$ O₂ inademt, maar toch is met de verzadigingsmethode ook dan nog wel een duidelijke stijging na te gaan. De volgende proeven, waarbij tevens bepalingen van de alveolaire gassamenstelling zijn verricht, laten dit zien (tabel 8 en 9).

TABEL 8.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		HbO ₂ ‰
		O ₂ ‰	CO ₂ ‰	
9.25	L 98, R 98			
10.25	„			100,2
10.39	L 98, R 5,10			
10.50	„	3,94	4,61	
11.00	„			88,8
12.30	„	3,70	4,48	
12.35	„			88,8
14.35	„			96,3
17.00	„	3,82	4,70	99,9
19.35	„			99,9

TABEL 9.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht L		HbO ₂ ‰
		O ₂ ‰	CO ₂ ‰	
9.45	L 99, R 99			
10.40	„			100,8
11.00	L 4,65, R 99			
11.05	„	4,24	4,60	94,6
11.50	„	4,09	4,62	94,0
12.50	„	3,56	3,94	94,1
14.20	„	3,10	4,36	96,2
15.55	„	3,14	5,12	97,1
17.20	„	3,05	4,75	98,2
18.52	„	3,53	4,25	99,2
20.20	„	3,48	4,26	100,0
21.50	„	3,43	4,64	100,4

Bij alveolaire zuurstofpercentages van ongeveer 4,6‰ in één long treedt op de duur een duidelijke stijging van de arteriële verzadiging op.

De betekenis van de waarden voor de alveolaire gassamenstelling in de stikstoflong wordt later besproken in samenhang met soortgelijke gegevens van andere proeven (pg. 74 e.v.).

Voor de bestudering van de invloed, welke het eenzijdig ademen van gasmengsels met meer dan 5‰ zuurstof op het arteriële zuurstofgehalte uitoefent, komt de bepaling van de arteriële verzadiging niet in aanmerking. De daling van de verzadiging is daarbij zó gering, dat een duidelijke stijging niet meer valt waar te nemen. In de meting van de zuurstofspanning van het arteriële bloed met de kwikdruppelelectrode (spanningsmethode) wordt een veel gevoeliger methode gevonden voor het bepalen van kleine verschillen in zuurstofgehalte van bijna volledig met zuurstof verzadigd bloed. In tabel 10 ziet men een voorbeeld van een proef, uitgevoerd met behulp van deze methode, welke ongeveer gelijk staat met de bovenvermelde proeven met $\pm 5\%$ zuurstof.

TABEL 10.

t	insp. O ₂ ‰	art. pO ₂ mm Hg
11.30	L 99, R 21	
12.50	„	294
13.35	L 99, R + 10	
14.00	„	128
15.00	„	175
15.15	L 99, R 4,75	
16.30	„	76
18.00	„	113
19.30	„	128
21.00	„	155
22.30	„	250
0.05	„	292

De geleidelijke stijging van de zuurstofspanning tot de oorspronkelijke waarde bij zuurstof-luchtademhaling is hier goed te zien. De met deze spanningen corresponderende verzadigingswaarden zouden een minder duidelijk beeld van een stijging te zien hebben gegeven, daar de dissociatie-kromme in dit gebied bijna horizontaal gaat lopen. Dit geldt nog in versterkte mate, wanneer de stikstoflong 100% zuurstof of meer ademt in plaats van 5% (tabel 11, 12, 13 en 14).

TABEL 11.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.55	L 99, R 99			
12.35	„			568
12.48	„			593
13.05	L 99, R + 15			
13.35	„	4,37	10,69	
13.40	„			139
14.40	„			127
15.40	„			205
17.40	„			244
18.40	„			240
19.55	„			237
20.40	„			253
21.40	„			304
21.55	„	5,70	11,68*	
	„	5,88	11,18*	
22.40	„			137
23.40	„			158
0.40	„			155
1.40	„			164
2.40	„			170

*) dubbelmonster.

In tabel 11 stijgt de arteriële zuurstofspanning van 139 tot 304 mm Hg, terwijl de rechterlong ongeveer 15% zuurstof ademt. Deze stijging zou bij bepalingen van de zuurstofverzadiging niet aan de dag getreden zijn.

De plotselinge daling van de zuurstofspanning tussen 21.40 en 22.40 uur wordt veroorzaakt door een complicatie. Reeds gedurende de proef — immers de uitslag van de spiegelgalvanometer kan ook direct worden waargenomen — deed deze daling het vermoeden rijzen van een atelectase in de zuurstoflong, zoals die in geringe, niet storende mate bij zoveel andere proeven (zie pg. 60) bleek voor te komen. Inderdaad werd hier bij sectie (3.15 uur) een buitengewoon sterke atelectase van de linkerlong gezien. Slechts de randpartijen en kleinere verspreide vlekjes hadden een normaal uiterlijk; verreweg het grootste deel van de long vertoonde een paarsrode kleur aan het oppervlak en was niet luchthoudend. Het is m.i. vrijwel zeker, dat deze atelectase op het genoemde tijdstip is ontstaan. Hierdoor is de hoeveelheid longweefsel, welke beschikbaar was voor de gaswisseling met de zuurstofrijke linker alveolairlucht, zeer belangrijk gereduceerd. De rechterlong en de atelectatische delen van de linkerlong zullen naar verhouding meer bloed doorlaten, dat niet of niet voldoende is gearterialiseerd. Dit veroorzaakt de daling van de arteriële zuurstofspanning. Dat deze desondanks nog tot 170 mm Hg kan stijgen, pleit wel voor het grote aandeel van de intact gebleven gedeelten van de zuurstoflong in de circulatie en voor de geringe doorstroming van de atelectatische gedeelten (zie pg. 110).

De in het begin van de proef waargenomen zuurstofspanningen van 568 en 593 mm Hg bij dubbelzijdige zuurstofademhaling vereisen wellicht eveneens enige toelichting. De alveolaire zuurstofspanning moet ongeveer 670 mm Hg geweest zijn, dus rond 100 mm Hg hoger. Dit arterieel deficit, bij zo hoge zuurstofspanning, kan niet toegeschreven worden aan een onvoldoende diffusie. Op grond van theoretische overwegingen kan men afleiden, dat bij hoge zuurstofspanningen de mogelijkheid om een diffusie-evenwicht te bereiken onvergelijkelijk veel groter is dan bij luchtademhaling (Dirken en Heemstra —1947, Fasciolo en Chiodi —1946, Lilienthal, Riley, Proemmel en Franke —1946). De oorzaak moet dan ook gezocht worden in een bijmenging met veneus bloed, bijv. uit de bronchiaalcirculatie of via niet-geventileerde delen der longen. Ongeveer 4% van de totale bloedstroom door de longen moet op deze wijze „kortgesloten” geweest zijn. Dergelijke waarden worden ook door Berggren (1942) opgegeven.

Het volgende proefdier (tabel 12) laat een ongewoon snelle reactie zien.

Een vergelijking van deze waarden met die van de voorafgaande proef (tabel 11), welke onder soortgelijke omstandigheden is uitgevoerd, leert, dat hier waarschijnlijk tussen 14.07 en 14.37 uur een snelle stijging moet hebben plaatsgevonden. De lagere waarden van de arteriële zuurstofspanning, die gewoonlijk in het begin van een proef optreden bij een alveolair zuurstofgehalte van 11% in de rechterlong, zijn hier blijkbaar na een half uur reeds gestegen tot 250 mm Hg. Ook bij het eenzijdig ademen van 4,15% zuurstof vertoont dit dier een ongewoon snelle reactie.

TABEL 12.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.40	L 99, R 21			
13.37	"			302
13.50	"	4,38	16,64	
14.00	"			278
14.07	L 99, R $\pm$ 15			
14.37	"			250
14.50	"	4,54	11,01	
15.10	"			284
16.10	"			235
17.10	"			285
18.20	"			305
19.20	"			322
20.20	"			313
21.20	"			350
22.20	"			337
23.40	"			367
23.52	L 99, R 4,15			
24.10	"			88
1.10	"			224
2.10	"			230
3.10	"			294

Andere proeven van deze serie geven een meer gewoon beeld (tabel 13 en 14).

In de vier genoemde proeven (tabel 11, 12, 13 en 14) blijkt dus ook bij alveolaire zuurstofpercentages van $\pm 11\%$ in de stikstoflong (± 80 mm Hg) een stijging van de arteriële zuurstofspanning op te treden. Merkwaardig is, dat de tenslotte bereikte spanning hoger is dan die, welke in het begin bij zuurstof-luchtademhaling werd gemeten (tabel 12, 13 en 14). Het is een paradox: een daling van het zuurstofgehalte der alveolairlucht in één long van $\pm 15\%$ tot $\pm 11\%$ heeft op de duur een hogere zuurstofspanning in het arteriële bloed tengevolge, althans wanneer de andere long zuivere zuurstof ademt!

Aangezien een analyse van de beschreven reactie pas bij de bespreking der resultaten aan de orde komt (hoofdstuk IV), zal hier voorlopig worden volstaan met de werkhypothese, dat de circulatie in de stikstoflong afneemt. Wanneer een kleiner deel van het bloed door de stikstoflong en een groter deel door de zuurstoflong stroomt, moet immers het arteriële zuurstofgehalte stijgen. Getracht is deze veronderstelling te toetsen door een onderzoek naar het aandeel van de afzonderlijke longen in de gaswisseling. Ten dele is dit geschied door toepassing van de spirographische methode, ten dele door seriebepalingen van de alveolaire gassamenstelling.

TABEL 13.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.20	L 99, R 22,8			
12.30	„			247
12.45	„	4,40	19,33	
13.10	„			260
13.57	L 99, R $\pm$ 15			
13.59	„			162
14.10	„			161
14.30	„			180
15.00	„			200
15.10	„	4,90	10,69	
16.00	„			243
17.00	„			256
18.00	„			310
19.00	„			303
20.15	„			325
21.15	„			330
22.15	„			343
23.30	„			380
0.30	„	3,18	11,94	
0.35	„			355
1.30	„			339

TABEL 14.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.00	L 21, R 21			
11.40	„			107
12.14	L 99, R 20,5			
12.26	„			269
12.27	L 99, R 13			
12.43	„			126
13.43	„			119
13.58	„	5,14	10,57	
14.43	„			152
15.43	„			132
16.43	„			164
17.43	„			229
19.15	„			302*

*) Waarschijnlijk te hoog, door het optreden van een spoor haemolyse in het bloedmonster.

Normaal bedraagt bij een konijn het aandeel van rechter- en linkerlong in de totale zuurstofopname respectievelijk $\pm 55\%$ en 45% . De registratie der ademhaling geeft bij deze proeven gelegenheid ook de ventilatie-verhouding van beide longen te meten. De gemiddelde verhouding van de ademplucht van rechter- en linkerlong is practisch gelijk aan de bovengenoemde, namelijk 56% en 44% . Deze waarden vertonen in afzonderlijke gevallen een zekere spreiding, doch het normale aandeel der rechterlong, zowel in de totale zuurstofopname als in de totale ventilatie, blijft vrijwel steeds tussen 50 en 60% .

De volgende proeven (tabel 15 tot en met 20) geven een voorbeeld van de toepassing der spirographische methode bij het eenzijdig ademen van zuurstofarme mengsels.

TABEL 15.

t	insp. $O_2\%$	O_2 opname		ademplucht		n
		totaal cc/min.	$\% R$	totaal cc	$\% R$	
11.32	L 21, R 21	16,2	54,3	13,5	51,9	39
12.06	"	16,1	50,9	13,5	51,9	39
12.32	"	16,4	52,4	13,9	54,7	39
12.34	L 67, R 1,79					
12.47	"	16,9	47,9	11,5	53,0	52
13.16	"	17,0	47,7	10,9	53,2	58
14.17	"	17,3	42,8	12,6	52,4	55
15.17	"	16,5	41,8	12,5	52,8	47
16.17	"	17,3	39,9	13,6	52,2	42
17.18	"	18,3	39,9	13,9	54,0	43
17.45	"	18,1	40,3	13,0	52,3	43
18.45	"	17,2	34,9	14,1	50,4	38
19.45	"	17,3	33,0	12,2	52,5	50
20.45	"	14,3	21,0*	8,9*	45,0*	61
21.45	"	15,0	28,7	10,4	51,9	54

In tabel 15 loopt de zuurstofopname der stikstoflong, die een mengsel met $1,79\%$ zuurstof ademt, terug van de normale waarde van $\pm 52\%$ tot $28,7\%$ van de totale opname in ruim 9 uren. De ventilatie van deze long ondergaat geen duidelijke wijziging. De met een * gemerkte afwijkende waarden van 20.45 uur berusten waarschijnlijk op een stoornis bij het proefdier. Misschien is hier een voorbijgaande afsluiting van een bronchus in het spel.

Bij een iets hoger zuurstofgehalte van de alveolairlucht in de stikstoflong is het proefverloop van dezelfde aard (tabel 16 en 17).

*) Zie text.

TABEL 16.

t	insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademlucht		n
		totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
12.59	L 21, R 21	14,0	50,0	14,2	52,1	29
13.20	„	14,0	50,7	15,3	52,3	30
13.53	„	15,4	51,3	14,7	53,1	32
13.56	L 65, R 3,60					
14.01	„	14,3	48,3	13,5	51,9	38
15.30	„	17,0	48,2	15,5	54,2	38
18.20	„	20,3	40,4	16,7	52,1	39
18.58	„	18,9	42,3	17,0	54,7	38
20.15	„	16,5	38,2	15,6	52,6	36
22.13	„	13,5	30,4	10,5	49,5	45

TABEL 17.

t	insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademlucht		n
		totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
10.58	L 21, R 21	16,4	59,8	13,0	60,0	30
12.12	„	14,4	59,7	13,5	61,5	30
12.34	„	13,0	56,9*	10,8	60,2	28
12.45	L 65, R 3,60					
12.55	„	14,6	58,9	11,6	61,2	33
13.47	„	14,0	57,2	10,9	60,5	35
15.15	„	13,8	54,3	11,8	61,9	33
16.45	„	15,3	49,0	12,9	61,2	33
18.17	„	16,1	48,4	13,6	61,0	33
19.45	„	15,1	46,4	12,2	61,5	35
21.15	„	15,7	45,2	13,5	62,2	36
22.45	„	15,2	44,1	14,5	63,4	35
0.15	„	14,1	39,7	13,5	61,5	34

Ook in deze proeven (tabel 16 en 17) ontstaat weer in ± 10 uren een sterke teruggang van de zuurstofopname in de stikstoflong. De ventilatie blijft praktisch onveranderd. Uit deze gegevens is niet te zien of de daling van de zuurstofopname nog verder door zal gaan. Beide proeven zijn nog langer voortgezet, doch daarbij werden tevens pharmaca toegediend, zodat de verdere gegevens minder goed bruikbaar zijn. Bij de laatstgenoemde

*) Gesloten systeem gevuld met zuurstof.

proef zijn echter nog veel lagere waarden waargenomen. Om 3.26 uur was het percentage voor de zuurstofopname der rechterlong 27,2%.

Bij enkele andere proeven (tabel 18, 19 en 20), waarbij de stikstoflong ruim 50% zuurstof ademde, zijn spirographische en verzadigingsmethode gecombineerd toegepast, terwijl bovendien seriebepalingen van de alveolaire gassamenstelling zijn gedaan. De veronderstelde circulatievermindering in de stikstoflong zal immers niet alleen een stijging van de arteriële verzadiging en, wanneer tijdens de bepaling het dier lucht ademt, een vermindering van het aandeel der stikstoflong in de totale zuurstofopname tengevolge moeten hebben, maar ook gepaard moeten gaan met een vermindering van de gaswisseling in deze long tijdens de stikstofademhaling zelve. Bij een constante ventilatie zullen daarom de alveolaire koolzuur- en zuurstofpercentages de neiging vertonen te naderen tot de percentages van deze gasen in de inspiratielucht.

TABEL 18.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				O ₂ opname		ademlucht		n	HbO ₂ %
		L		R		totaal	% R	totaal	% R		
		CO ₂ %	O ₂ %	CO ₂ %	O ₂ %	cc/min.		cc			
15.05	L 65, R 65					19,0	57,9	16,0	57,5	32	
16.05	"					19,2	56,2	20,0	57,0	33	
16.10	"										99,0
16.20	"	4,34	59,62	4,27	62,07						
17.00	L 65, R 5,15										
17.10	"					15,1	51,6	16,1	56,5	49	
17.15	"										80,7
17.30	"	3,70	60,44	2,84	4,31						
18.30	"					18,9	54,5	14,4	56,2	42	
19.00	"										79,5
19.45	"					21,4	56,1	17,9	55,8	42	
19.53	"										81,4
20.00	"	3,19	60,15	2,49	4,26						
21.00	"					19,2	59,4	19,1	55,5	40	
22.34	"					18,1	50,3	17,1	58,5	36	
22.45	"										84,2
0.05	"					18,4	50,0	17,2	57,0	32	
0.10	"										86,2
0.22	"	3,98	59,26	3,18	4,51						
2.04	"					14,5	46,2	15,5	58,1	32	
2.08	"										89,8
2.14	"	4,19	59,13	3,15	4,66						
4.00	"					14,6	41,1	14,7	57,1	32	
4.10	"										90,8
4.20	"	4,35	58,76	2,96	4,86						
6.02	"					15,5	40,7	15,2	57,9	32	
6.10	"										91,4
6.20	"	4,57	57,73	3,01	4,61						

TABEL 19.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				O ₂ opname		adeinlucht		n	HbO ₂ %
		L CO ₂ %	O ₂ %	R CO ₂ %	O ₂ %	totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R		
13.27	L 65, R 65					16,5	57,6	11,9	56,3	39	
13.37	„										99,1
13.45	„	4,81	61,19	4,59	60,16						
13.58	„					14,6	56,9	11,5	53,9	39	
14.23	„					14,3	55,9	12,5	55,2	30	
14.33	L 65, R 5,10										
14.43	„					15,6	55,8	12,6	53,2	32	
14.48	„										82,7
14.59	„	3,44	60,39	3,40	4,05						
17.35	„					15,5	52,9	14,0	58,6	31	
17.43	„										88,5
17.50	„	4,15	59,99	3,15	4,67						
19.35	„					15,0	48,0	13,3	58,6	30	
19.45	„										89,8
19.50	„	4,22	60,29	2,88	4,70						
21.35	„					15,6	46,1	16,1	60,2	31	
21.40	„										90,9
21.45	„	2,82*	61,73*	3,78	4,78						
23.32	„					15,4	40,9	15,6	58,3	31	
23.38	„										92,2
23.45	„	3,88	59,63	2,99	4,81						
1.32	„					14,8	37,8	15,3	60,1	31	
1.40	„										94,4
1.47	„	4,02	60,74	2,88	4,82						
3.32	„					14,7	36,7	16,0	56,9	31	
3.35	„										94,9
3.45	„	4,32	61,26	2,58	5,47*						
5.32	„					13,5	32,6	16,3	56,4	28	
5.40	„										95,6
5.50	„			2,73	4,68						
7.32	„					12,9	31,8	16,3	57,7	28	
7.40	„										95,7
7.50	„			2,55	4,66						
9.35	„					12,9	30,2	15,9	58,3	29	
9.40	„										95,1

Tegelijk met een stijging van de arteriële zuurstofverzadiging gedurende het ademen van ruim 5% zuurstof met de rechter- en 65% zuurstof met de linkerlong, ziet men in deze drie proeven (tabel 18, 19 en 20) de

*) Onbetrouwbare waarden, berustend op proeffouten, namelijk het niet op het juiste moment afnemen van het gasmonster (21.45 uur) en een analysefout (3.45 uur).

TABEL 20.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				O ₂ opname		ademlucht		n	Hb O ₂ %
		L CO ₂ %	O ₂ %	R CO ₂ %	O ₂ %	totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R		
23.16	L 65, R 65					17,4	55,2	15,3	58,8	50	
23.40	"										99,6
23.57	"					15,1	39,1*	15,2	57,9	31	
0,17	"					14,3	53,9	13,4	58,9	—	
0.20	"	4,98	59,46	4,93	60,76						
0.26	"					11,5	45,2*	13,3	58,6	30	
0.31	L 65, R 5,10										
0.38	"					15,4	57,8	13,0	61,5	36	
0.45	"										86,8
2.35	"					15,2	52,0	12,8	55,5	36	
2.40	"										90,6
2.50	"	3,82	58,72	3,54	4,91						
4.35	"					23,1	51,1	17,6	56,3	38	
5.30	"					13,4	38,3	13,8	53,6	38	
5.40	"										90,8
5.50	"	3,99	59,77	2,65	4,82						
7.38	"					14,5	33,1	9,6	51,0	50	
7.45	"										95,4
9.35	"					14,1	35,5	14,1	56,7	28	
9.40	"										95,0
9.50	"	4,62	59,53	3,12	4,53						
11.32	"					10,7	34,6	14,9	57,0	28	
11.40	"										97,7
11.50	"	4,50	59,68	2,48	4,62						
13.05	"					8,8	28,4	13,9	54,7	26	
13.10	"										98,7
13.20	"					7,9	26,6	14,9	56,4	22	

zuurstofopname van de rechterlong teruglopen van 55% tot gemiddeld 30% van het totaal.

De metingen van verzadiging en zuurstofopname zijn niet gelijktijdig uit te voeren. De wijzigingen van beide grootheden zijn niet steeds in detail overeenstemmend: soms daalt de procentuele zuurstofopname van de stikstoflong aanzienlijk, terwijl toch de arteriële verzadiging maar weinig stijgt. Ten dele zal het tijdsverschil der metingen wellicht hiervan de oorzaak zijn, ten dele andere factoren, zoals bijv. schommelingen van ventilatie en alveolaire koolzuurspanning. Toch bestaat, over het geheel genomen, een vrij goede overeenstemming, zoals blijkt, wanneer de eindwaarden van beide grootheden worden vergeleken (tabel 21):

*) Onbetrouwbare waarden, zonder bekende oorzaak.

TABEL 21.

tabel nr	O ₂ opname	HbO ₂ %
18	40,7	91,4
19	30,2	95,1
20	28,4	98,7

Hoe geringer het aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname tijdens de meting, des te hoger de arteriële verzadiging. Van een duidelijke verandering der ventilatieverhouding van linker- en rechterlong is ook in deze proeven niets gebleken.

Alvorens het verloop der alveolaire gassamenstelling te bespreken, dienen nog enkele proeven (tabel 22 en 23) vermeld te worden, waarbij eveneens serie-analyses van de alveolairlucht zijn verricht in combinatie met de verzadigingsmethode. De éne long ademde hierbij vrijwel zuivere stikstof. In plaats van een zuurstofopname is hier dus een zuurstofafgifte te verwachten.

TABEL 22.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht L		HbO ₂ %
		CO ₂ %	O ₂ %	
13.13	L 99, R 99			99,3
13.30	L 0,22, R 99			
13.42	"	2,46	2,67	
13.45	"			81,9
13.58	"	2,64	—	
14.00	"	"		75,9
14.30	"	2,58	—	
14.35	"			82,0
15.30	"	2,37	2,65	
15.35	"			91,4
16.30	"	1,90	1,08	
16.35	"			95,3
18.00	"	1,92	1,82	97,3
19.30	"	1,79	1,04	97,4

Ook in deze beide proeven stijgt de zuurstofverzadiging van het arteriële bloed tot zeer hoge waarden.

Bij de beoordeling van de resultaten der alveolairlucht-analyses dient men niet uit het oog te verliezen, dat deze bepalingen betrekkelijk onnauwkeurig zijn (pg. 57) en dat wisselingen van de ventilatie de interpretatie soms moeilijk maken. Gelijkmaticheid van narcose en lichaamstemperatuur van het proefdier is daarom voor deze proeven van bijzonder belang. Toch zijn, mede doordat serie-analyses verricht werden, de volgende feiten uit deze gegevens af te leiden.

TABEL 23.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht L		HbO ₂ ‰
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
10.40	L 99, R 99			99,8
10.45	L 0,22, R 99			
10.55	„	3,14	2,34	
10.58	„			90,0
11.10	„	3,06	—	
11.13	„			87,5
11.42	„	2,98	2,46	
11.45	„			88,9
12.40	„	3,20	2,08	
12.42	„			91,8
13.40	„	2,82	2,21	
13.45	„			94,3
15.10	„	2,73	1,92	
15.15	„			95,0
16.40	„	2,84	—	
16.45	„			96,4
18.10	„	2,60	2,00	
18.15	„			99,0
19.43	„	2,47	2,08	
19.45	„			99,0

Het zuurstofgehalte in de alveolairlucht is bij het ademen van 0,22% zuurstof hoger dan dat van de inspiratielucht (tabel 22 en 23); bij het ademen van 4,65% zuurstof (tabel 9, pg. 63) bestaat er ongeveer een gelijkheid; bij het ademen van ruim 5% zuurstof (tabel 8, 18, 19 en 20) is het zuurstofgehalte der inspiratielucht reeds een weinig hoger dan dat der alveolairlucht.

Bij een zuurstofgehalte van $\pm$ 4,65% wordt dus geen zuurstof opgenomen of afgegeven. Er heerst dan blijkbaar bij de geldende experimentele omstandigheden een diffusie-evenwicht. Bij een lager zuurstofgehalte in de inspiratielucht wordt zuurstof afgegeven door de long; een hoger gehalte laat een zuurstoftransport in de normale richting toe. Zuurstofafgifte bij proeven met gescheiden ventilatie werd o.a. reeds door Werigo (1892) geconstateerd bij konijnen, die met één long waterstof en met de andere zuurstof ademden.

Hier is echter niet zozeer de richting van het gastransport van belang, doch veeleer de vraag of er bij langdurige stikstofademhaling een vermindering van de gaswisseling optreedt. Bij het ademen met één long van 4,65% of 5,10% zuurstof is het gastransport minimaal, zodat de normale variatie van het alveolaire zuurstofgehalte een eventuele vermindering, ontstaan door een circulatiebeperking in deze long, verbergt. Bij de in tabel 22 en 23 weergegeven proeven echter, waar de long 0,22%

zuurstof ademt, kan men wel een tendens tot daling van de alveolaire zuurstofspanning ontdekken. Dit zou dus duiden op een vermindering van de zuurstofafgifte.

Bij de alveolaire koolzuurspanning komt hetzelfde verschijnsel veel duidelijker tot uiting. In tabel 22 en 23 vertoont deze spanning een bijna regelmatige daling, wijzend op een beperking van de koolzuurafgifte in de stikstoflong. Ook in tabel 8 en 9 is deze tendens, hoewel minder duidelijk, zichtbaar. De proeven, vermeld in tabel 18, 19 en 20, die tot één serie behoren, vertonen eveneens dit verschijnsel.

Bij deze drie proeven is ook de alveolaire gassamenstelling in de zuurstoflong bepaald. Hieruit blijkt het volgende. Ademen beide longen ongeveer 65% zuurstof, dan zijn de alveolaire koolzuurspanningen van linker- en rechterlong nagenoeg gelijk. Ademt de éne long echter een zuurstof-arm gas (ruim 5% zuurstof), terwijl de andere 65% zuurstof blijft ademen, dan treedt in de stikstoflong een lagere alveolaire koolzuurspanning op dan in de zuurstoflong. Het verschil bedraagt gemiddeld, bij het begin der „stikstofademhaling” (gerekend over de beide eerste alveolairlichtbepalingen in de drie proeven) 0,70% en bij het einde der proef (het gemiddelde van het verschil der beide laatste bepalingen) 1,56%. Variaties in de ventilatie hebben hier niet veel te betekenen, aangezien een vergelijking wordt gemaakt tussen bijna gelijktijdig bestaande percentages in linker- en rechterlong.

De verklaring van de gevonden verschillen ligt voor de hand. In het begin wordt het verschil (0,70%) veroorzaakt door het uitblijven van de oxygenatie van het haemoglobine in de stikstoflong, waardoor ook de koolzuurafgifte vermindert. Een dergelijke vermindering der koolzuurafgifte in een long, welke een zuurstofarm gas ademt, is bij proeven met gescheiden ventilatie der beide longen eveneens waargenomen door Werigo (1892), en Bohr (1909). Bij bronchospirimetrische experimenten op mensen vonden echter Jacobaeus en Bruce (1940, b) geen verschil in koolzuurafgifte tussen de ene long, die zuurstof ademde, en de andere, die stikstof toegevoerd kreeg. Misschien zou een dergelijk verschil, dat toch op grond van de fysisch-chemische eigenschappen van het bloed te verwachten is, bij een groter aantal bepalingen dan het tweetal, door hen vermeld, wel aan de dag zijn getreden.

De toename van het verschil bij voortgezette proefduur (tot 1,56%) moet zijn oorzaak vinden in de relatief verminderde koolzuurafgifte door de stikstoflong, welke op zijn beurt verklaard kan worden door een vermindering van de pulmonaalcirculatie.

Zo beperkt de lage alveolaire zuurstofspanning op twee manieren de koolzuurafgifte in de stikstoflong. In dit verband is het misschien gewenst er op te wijzen, dat ook de alveolaire koolzuurspanning, door zijn invloed op de dissociatie van het oxyhaemoglobine, op zijn beurt de zuurstofopname of -afgifte beïnvloedt. Hoe lager de alveolaire koolzuurspanning, des te vaster is de binding van zuurstof aan het haemoglobine van het bloed in de longcapillairen. Dit werkt dus een opname of retentie van zuurstof in het bloed van de stikstoflong in de hand.

Overzien wij de resultaten der alveolairlichtanalyses, dan kan tenslotte

worden vastgesteld, dat deze niet in strijd zijn met de veronderstelde vermindering van de pulmonaalcirculatie in de stikstoflong en dat zij zelfs een verdere steun aan deze opvatting kunnen verlenen.

B. Quantitatieve gegevens over de circulatie in de stikstoflong.

Het is wel verrassend om, bij het ademen van 0,46% zuurstof met één long, te constateren, dat de arteriële zuurstofverzadiging op de duur tot op 1% de bij dubbelzijdige zuurstofademhaling gevonden waarde kan benaderen (bijv. tabel 6). De gedachte dringt zich op, dat de circulatie in de stikstoflong praktisch geheel moet zijn opgeheven. Dat het zover niet komt, leert een eenvoudige berekening. De in het bloed opgeloste hoeveelheid zuurstof mag hierbij niet worden verwaarloosd.

Konijnbloed kan gemiddeld 13,2 vol. % zuurstof binden (Tabulae Biologicae III, 480) en de oplosbaarheidscoëfficiënt voor zuurstof bedraagt 0,023 (Sendroy, Dillon en van Slijke—1934), zodat bij een zuurstofspanning van — 600 mm Hg (de spanning, die bij dubbelzijdige zuurstofademhaling polarographisch gemeten kan worden) ongeveer 1,8 vol. % opgeloste zuurstof in bloed aanwezig is. Op grond hiervan kan het zuurstofgehalte in het bloed van de long, welke 99% zuurstof ademt, op $\pm$ 15 vol. % geschat worden. Van het bloed uit de stikstoflong, welke 0,46% zuurstof ademt, doch een hogere alveolaire zuurstofspanning heeft, kan de verzadigingsgraad slechts ruw benaderd worden. Rekening houdend met de waarschijnlijkheid, dat onder de heersende omstandigheden in de stikstoflong geen spanningsevenwicht tussen bloed en alveolairlucht ontstaat, schat ik deze verzadiging op 40%, overeenkomend met een zuurstofgehalte van bijna 5,3 vol. %. Hierbij kan de zeer geringe hoeveelheid opgeloste zuurstof verwaarloosd worden. Neemt men nu aan, dat de doorstroming der stikstoflong tot 40% van normaal wordt gereduceerd, hetgeen voor de linkerlong ongeveer 18% is van de totale longcirculatie, dan berekent men gemakkelijk, dat het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed ruim 13,27 vol. % moet bedragen. Ongeveer 13 vol. % hiervan moet als oxyhaemoglobine voorkomen, overeenstemmend met een verzadiging van 98,4%.

Deze benaderende berekening dient alleen om te demonstreren, van welke orde de doorstromingsvermindering van de stikstoflong kan zijn, afgaande op de gegevens van de verzadigingsmethode. Ook het feit, dat, blijkens het alveolaire koolzuurgehalte van 2 à 2,5% in tabel 22 en 23 (pg. 73), toch nog altijd een aanzienlijke hoeveelheid koolzuur door de stikstoflong wordt afgegeven, wijst er wel op, dat nog vrij veel bloed door de long stroomt. Een dergelijke hoeveelheid koolzuur kan niet afgegeven worden door de bronchiaalcirculatie, maar moet afkomstig zijn van de pulmonaalcirculatie.

Meer nauwkeurige gegevens echter kan alleen de spirographische methode leveren.

Zoals bij de beschrijving van deze methode is uiteengezet, is de verhouding van de zuurstofopname der beide longen met inachtneming van bepaalde voorwaarden te beschouwen als een maat voor de circulatieverhouding. Bij de beoordeling der resultaten moet rekening gehouden worden met een correctie (pg. 50). Hier worden de ongecorrigeerde percentages vermeld. De gevonden veranderingen van de normale circulatieverhouding lijken hierdoor iets minder groot dan ze in werkelijkheid zijn.

De volgende eindwaarden zijn in de reeds genoemde proeven gevonden (tabel 24):

TABEL 24.

tabel nr	insp. O ₂ % R	duur van toediening	O ₂ opname — % R eindwaarde
15	1,79	9 uren	28,7
16	3,60	8½ „	30,4
17	3,60	11½ „	39,7
18	5,15	13 „	40,7
19	5,10	19 „	30,2
20	5,10	13 „	26,6

Er bestaat een vrij grote individuele spreiding. Van een verband tussen de gevonden eindwaarde en het zuurstofgehalte der inspiratielucht kan op grond van deze getallen niet gesproken worden. Bij enkele van deze proeven is echter de duur van de stikstofademhaling niet voldoende om met zekerheid een werkelijke eindwaarde te bereiken. Al deze proeven zijn nog langer voortgezet, doch omdat daarbij pharmaca zijn toegevend, zijn deze resultaten hier niet vermeld. Bij deze voortgezette stikstofademhaling zijn echter nog lagere waarden bereikt, vooral bij de in tabel 17 en 18 weergegeven proeven. Al deze waarden lagen tussen 26 en 31%, zonder dat verband gelegd kon worden met het zuurstofgehalte der inspiratielucht.

Gemiddeld daalt dus op de duur door het ademen van 5% zuurstof of minder de zuurstofopname der rechterlong (normaal 55%) tot ongeveer 29% van de totale waarde. Neemt men de desbetreffende correctie in acht, dan laat zich de circulatie in deze long op $\pm 24\%$ van de totale bloedstroom schatten. Zij wordt dus tot iets minder dan de helft van normaal gereduceerd.

Van physiologisch en pathologisch standpunt gezien is de reactie van de longcirculatie op een alveolair zuurstofgehalte boven 5% van meer belang, omdat lagere waarden zelden in de long zullen voorkomen. De proeven, vermeld in tabel 25, 26 en 27, kunnen hierbij als voorbeeld dienen. Behalve de spirographische methode is in deze proeven ook de spanningsmethode toegepast.

TABEL 25.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht R CO ₂ % O ₂ %	O ₂ opname totaal cc/min.	% R	ademlucht totaal cc	% R	n	art. pO ₂ mm Hg
16.32	L 65, R 65		17,1	54,4	14,4	54,2	34	
16.40	"							391
16.52	"		16,6	56,6	14,3	55,2		
17.00	L 65, R 14							
17.06	"		15,8	53,2	13,2	54,6	35	
17.18	"							131
19.06	"		17,5	47,4	14,6	54,1	34	
19.14	"							158
19.20	"	4,68 10,32						
22.07	"		19,5	43,1	14,5	53,8	38	
22.14	"							189
0.07	"		19,6	40,3	9,6	50,0	100	
0.13	"							228
2.08	"		15,4	39,0	9,0	55,6	49	
2.51	"							242
5.08	"		15,9	35,2	9,5	47,4	57	
5.15	"							240
7.35	"		16,6	38,0	9,6	51,0	46	
7.41	"							243

TABEL 26.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht R CO ₂ % O ₂ %	O ₂ opname totaal cc/min.	% R	ademlucht totaal cc	% R	n	art. pO ₂ mm Hg
14.37	L 65, R 65		18,1	51,9	14,0	56,4	34	
14.46	"							428
15.00	"		18,4	52,7	14,3	57,3	35	
15.10	L 65, R 14							
15.14	"		18,4	52,2	15,7	58,6	39	
15.20	"							116
17.17	"		19,7	49,8	14,3	58,8	42	
17.21	"							146
19.14	"		17,1	48,0	15,6	58,3	35	
19.20	"							182
19.30	"	4,32 10,57						
21.21	"		18,4	46,2	16,3	58,3	32	
21.39	"							189
23.15	"		15,5	47,1	13,8	59,4	37	
23.20	"							203
1.14	"		15,5	46,4	13,4	59,7	50	
1.19	"							207
3.14	"		15,8	44,3	11,9	58,0	50	
3.20	"							224
4.16	"		15,5	42,6	12,7	56,7	50	
4.20	"							220

TABEL 27.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht R CO ₂ % O ₂ %		O ₂ opname totaal cc/min.	% R	ademplucht totaal cc	% R	n	art. pO ₂ mm Hg
14.00	L 65, R 65			20,7	50,3	14,8	50,7	33	
14.11	"								344
14.26	"			19,7	53,3	13,8	50,7	34	
14.33	"								376
14.44	L 65, R 17								
14.50	"			21,6	52,8	14,5•	50,4	38	
14.54	"								118
16.50	"			20,9	48,4	13,4	49,3	55	
16.57	"								162
17.30	"	5,23	12,89					31	
18.47	"			19,2	47,4	14,9	51,0	31	
18.54	"								170
20.47	"			20,6	47,6	15,3	51,0	35	
20.54	"								200
22.49	"			22,4	46,9	14,9	50,3	34	
23.10	"								209
0.48	"			20,9	47,9	15,1	53,0	34	
0.54	"								188
2.50	"			22,0	44,6	14,2	51,4	40	
2.55	"								216

Steeds treedt een duidelijke vermindering van de zuurstofopname der stikstoflong op. Deze bereikt echter niet zo'n sterke graad als bij de proeven met zuurstofarmere mengsels. Gemiddeld wordt bij een alveolair zuurstofgehalte van $\pm 10,5\%$ de zuurstofopname der rechterlong tot 40% van het totaal gereduceerd, terwijl bij een gehalte van bijna 13% (tabel 27) nog 45% wordt opgenomen. Maar hier is het alveolaire zuurstofgehalte dan ook slechts ongeveer $2,5\%$ lager dan normaal.

Zoals gewoonlijk is geen duidelijke verandering der ventilatieverhouding te zien. In de stijging van de arteriële zuurstofspanning weerspiegelt zich de verandering der circulatieverhouding. De gegevens der spanningsmethode laten zich vergelijken met de reeds op pg. 66 en 67 genoemde uitkomsten van proeven, waarbij dezelfde methode is toegepast, met dien verstande, dat daar de zuurstoflong 99% zuurstof in plaats van $\pm 65\%$ ademde. Dit verklaart de hogere eindwaarden der arteriële zuurstofspanning in tabel 13 en 14 en andere in vergelijking met die van tabel 25 en 26.

De bovengenoemde resultaten der spirographische methode laten zien, dat er bij de minder sterke graden van zuurstofnood in de stikstoflong een minder uitgesproken effect optreedt. Wanneer de rechterlong lucht ademt en de linkerlong 65 of 99% zuurstof, treedt, zoals nog gedemonstreerd zal worden, geen duidelijke reactie meer op. Een geringe daling van het alveolaire zuurstofgehalte echter brengt reeds een effect teweeg,

zoals uit de gegevens van tabel 27 blijkt. De circulatiebeperking is hier niet groot, doch komt duidelijk tot uiting in de stijging der arteriële zuurstofspanning.

Ofschoon de beschikbare uitkomsten wijzen op een verband tussen de alveolaire zuurstofspanning en de graad van vermindering van de long-circulatie, is het aantal gegevens te gering en zijn de individuele verschillen te groot om dit verband in nauwkeurige getallen weer te geven.

Ook bij eenzelfde proefdier kan men, door achtereenvolgens twee verschillende gasmengsels te laten ademen, vaststellen, dat bij sterkere graden van zuurstofgebrek in de stikstoflong een verdere beperking der circulatie

TABEL 28.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ ‰	O ₂ ‰	R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
13.56	L 65, R 65					359
14.10	"			6,31	61,57	371
14.15	"					373
14.30	"					373
14.42	L 65, R 14					103
14.45	"					104
15.45	"					148
16.00	"	5,52	59,58	5,20	9,17	132*
18.00	"					150
19.00	"					168
20.00	"					172
21.00	"					185
22.00	"					183
23.00	"					205
24.00	"					209
0.50	"					211
2.00	"					211
3.00	"					211
4.00	"					155
4.17	L 65, R 11,3					155
4.20	"					156
4.30	"			3,15	7,59	166
5.20	"					211
8.00	"					228
9.10	"					249
10.45	"					282
12.00	"					278
14.15	"					
15.00	"					

*) Lage waarde door scheve stand van de diviseur.

opreede. Dit is uitgevoerd met behulp van de spanningsmethode. Eerst ademt het dier bijv. een mengsel met 14% zuurstof aan de rechterkant en wanneer uit het constant blijven van de arteriële zuurstofspanning blijkt, dat een evenwichtstoestand is ingetreden, wordt dit vervangen door een mengsel, dat minder zuurstof bevat (bijv. 11%). Treedt dan, na de hierbij te verwachten daling, een hernieuwde stijging van de arteriële zuurstofspanning op, dan bewijst dit, dat zich bij lagere zuurstofspanningen een nog sterker uitgesproken vermindering van de bloeddoorstroming in de hypoxische long ontwikkelt. De in tabel 28 en 29 weergegeven proeven illustreren dit.

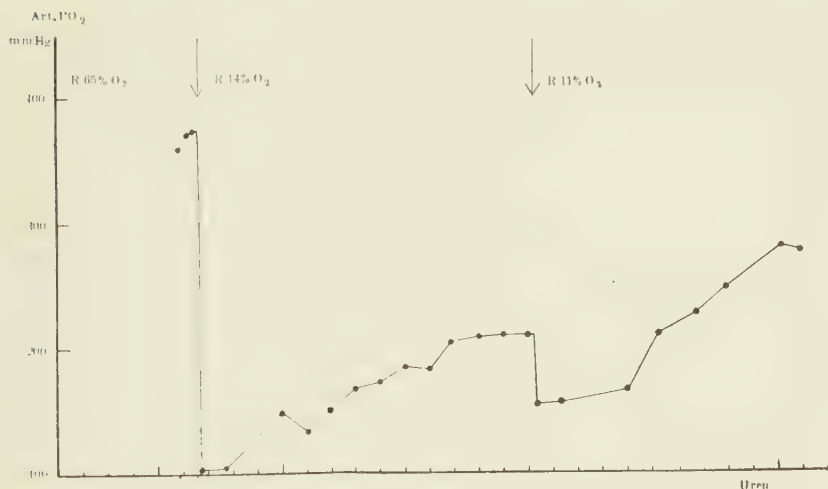


Fig. 12
Nieuwe stijging van de arteriële zuurstofspanning na een hernieuwde daling van het zuurstofgehalte in de inspiratielucht van de rechterlong (vergl. tabel 28).

In figuur 12 komt het verloop der arteriële zuurstofspanning (tabel 28) beter tot zijn recht. De in tabel 29 vermelde resultaten zijn iets minder duidelijk, doordat de arteriële zuurstofspanning enkele inzinkingen vertoont, waarvoor geen afdoende verklaring kan worden gegeven. Misschien speelt een te geringe narcose en de daarmee gepaard gaande onrust van het dier een rol. Toch vertonen de beide laatste proeven een zo grote mate van overeenkomst, dat zij gezamenlijk zullen worden besproken.

De doorstromingsverhouding, die ontstaat bij eenzijdige ventilatie met een zuurstofarm gasmengsel, wordt inderdaad door een verdere daling van het alveolaire zuurstofgehalte gewijzigd. Bij een alveolair zuurstofgehalte van 9 à 10% blijkt na ongeveer 10—12 uren de stijging van de arteriële zuurstofspanning zijn eindpunt gevonden te hebben bij $\pm$ 210

TABEL 29.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ %	O ₂ %	R CO ₂ %	O ₂ %	
14.30	L 65, R 65					344
14.45	"					355
15.00	"	5,10	57,48	5,06	58,44	
15.05	L 65, R 14					
15.15	"					87
16.40	"			4,85	9,85	
18.15	"					114
19.45	"					147
20.45	"					159
21.55	"					156
22.55	"					159
0.10	"					168
1.05	"					182
2.00	"					186
3.05	"					158
3.45	"					175
4.00	L 65, R 10,5					
4.15	"					126
4.25	"			3,85	7,92	
5.15	"					128
6.15	"					136
7.15	"					153
8.10	"					133
9.45	"					109
10.45	"					136
12.25	"					166
12.55	"			3,28	7,28	
13.25	"					161
14.30	"					169
15.30	"					226
16.55	"					275
18.15	"					312

mm Hg (tabel 28) en + 180 mm Hg (tabel 29). Laat men nu het alveolaire zuurstofgehalte in de stikstoflong dalen tot + 7,5%, dan daalt de arteriele zuurstofspanning respectievelijk tot 155 en 126 mmHg om vervolgens opnieuw te stijgen. Deze stijging wijst op een verdere beperking der circulatie in de stikstoflong onder invloed van de lagere zuurstofspanning. Hierbij worden hoge arteriele zuurstofspanningen gemeten, welke zelfs boven het niveau liggen, dat tevoren bij een alveolair zuurstof-

*) Nieuw gasmengsel rechts van ongeveer dezelfde samenstelling.

gehalte van 9—10% werd bereikt. Hier bestaat dus een soortgelijke paradox als reeds op pg. 66 is vermeld.

Om meer zekerheid te verkrijgen omtrent het constant blijven van de arteriële zuurstofspanning na 10—12 uren bij een alveolair zuurstofgehalte van $\pm 10\%$, is een contrôle-proef uitgevoerd (tabel 30), waarin gedurende 26 uren eenzelfde mengsel werd geademd.

TABEL 30.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ %	O ₂ %	R CO ₂ %	O ₂ %	
15.40	L 65, R 65					310
15.55	"					327
16.05	"	4,73	61,24	5,53	59,67	
16.15	L 65, R 16					
16.40	"					80
18.40	"					118
18.55	"			5,20	11,65	
20.40	"					148
22.40	"					153
0.40	"					144
3.00	"					130
5.00	"					143
7.00	"					134
9.20	"					129
11.00	"					120
13.00	"					122
15.00	"					128
17.00	"					124

Vanaf 20.40 uur, het tijdstip, waarop de arteriële zuurstofspanning een niveau heeft bereikt van ongeveer 150 mm Hg, treedt geen verdere stijging op gedurende ruim 20 uren, doch een geringe daling tot ongeveer 125 mm Hg, welke wellicht verband houdt met een langzame achteruitgang van de algemene toestand van het proefdier.

C. De invloed van hoge zuurstofspanningen.

In de vorige proeven ademde de stikstoflong mengsels met een zuurstofgehalte, opklimmend van bijna nul tot ongeveer 17%. De andere long ademde meestal 65% of 99% zuurstof.

Steeds werd stilzwijgend aangenomen, dat de waargenomen veranderingen in zuurstofverzadiging of -spanning van het arteriële bloed of in de verhouding van de zuurstofopname der beide longen te wijten waren aan de lage zuurstofspanning in de stikstoflong. Maar ook de zuurstoflong ademt een ongewoon gasmengsel en dit zou eveneens van invloed geweest kunnen zijn. Om dit na te gaan werd een reeks proeven ver-

TABEL 31.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ ‰	O ₂ ‰	R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
13.15	L 20,35, R 98					
13.23	„					315
14.00	„					328
14.12	„	4,96	15,74	5,62	91,49	
15.00	„					334
16.00	„					317
17.00	„					357
18.00	„					347
20.00	„					358
21.00	„					345
21.12	„	4,77	16,14	5,30	91,74	
22.00	„					343
23.00	„					330
1.00	„					316
2.00	„					355
3.00	„					300
4.15	„					328

TABEL 32.

t	insp. O ₂ ‰	art. pO ₂ mm Hg
11.00	L 21, R 21	
12.45	„	89
13.10	L 22,8, R 97,5	
13.13	„	379
13.23	„	382
13.33	„	382
14.10	„	373
15.20	„	340
16.30	„	370
17.05	„	376
17.14	L 97,5, R 22,8	
17.19	„	264
17.29	„	264
17.59	„	266
19.05	„	228
20.00	„	255
21.00	„	265
22.00	„	260

richt, waarbij één long lucht bleef ademen en de andere met zuurstof werd geventileerd. Indien zuurstofademhaling veranderingen in de zuurstoflong teweegbrengt, moet hiermede ook rekening gehouden worden bij de interpretatie van de voorafgaande proeven met stikstof-zuurstofademhaling.

Uit de volgende experimenten (tabel 31, 32 en 33) zal echter blijken, dat dergelijke veranderingen in de zuurstoflong niet optreden.

In tabel 31 is gedurende 15 uren geen duidelijke stijging der arteriële zuurstofspanning te zien, hetgeen wijst op het voortbestaan van de normale circulatieverhouding. De spreiding der gevonden waarden is vrij groot.

De in tabel 32 beschreven proef is uitgevoerd met de bedoeling om eventuele veranderingen van de circulatie in de eerste uren van eenzijdige zuurstofademhaling op het spoor te komen. De gevonden waarden voor de arteriële zuurstofspanning zijn echter opmerkelijk constant. De omwisseling van linker- en rechter-ademmengsel om 17.14 uur vormt als het ware de proef op de som. Wanneer de circulatieverhouding zich onder invloed van de rechtszijdige zuurstofademhaling in een bepaalde richting gewijzigd zou hebben, zou zich deze verhouding nu moeten omkeren. Zelfs bij geringe veranderingen in de zuurstoflong zou deze ommekeer tot

TABEL 33.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht		O ₂ opname		ademlucht		n art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	totaal cc/min.	‰ R	totaal cc	‰ R	
14.00	L 21, R 21							
14.30	„			18,4	51,6	16,6	49,4	35
14.38	L 60, R 65							
14.43	„							407
14.50	L 21, R 21							
15.00	„			16,8	52,4	15,7	46,5	
15.08	L 60, R 21							
15.11	„			18,9	51,9	16,0	44,4	38
15.21	„							228
17.19	„			16,8	54,8	16,7	49,7	
17.25	„							230
19.17	„			20,6	52,9	17,2	46,5	40
19.25	„							226
21.17	„			21,3	51,7	18,7	44,4	34
21.25	„							218
0.21	„			22,3	52,0	18,9	48,7	37
0.27	„							211
3.17	„			22,3	51,6	19,2	46,4	37
3.25	„							226
4.05	„	4,70	53,63					
6.15	„			20,5	51,7	16,7	48,5	39
6.22	„							221

uiting moeten komen in een verandering der aanvankelijk (17.19 uur) waargenomen arteriële zuurstofspanning. Hiervan is echter niets te merken. Dat het niveau der zuurstofspanning bij de omwisseling zelf verandert, volgt vanzelfsprekend uit de normaal reeds ongelijke doorstroming van linker- en rechterlong.

Ook met behulp van de spirographische methode, in combinatie met de spanningsmethode, is de invloed van hoge zuurstofspanningen onderzocht (tabel 33).

Op deze wijze vindt men bij eenzijdige zuurstofademhaling evenmin een verandering in de aanvankelijk bestaande toestand, gedurende een periode van bijna 16 uren. Uit tabel 33 kan men tevens afleiden, dat zich geen diffusiebelemmering door zuurstofbeschadiging ontwikkelt. Dan immers moest het aandeel van de zuurstoflong in de totale zuurstofopname, bepaald bij dubbelzijdige luchtademhaling, afnemen en derhalve % R toenemen. Dit is niet het geval.

Samenvattend kan men uit deze drie proeven concluderen, dat door het ademen van zuurstofrijke gasmengsels in de eerste 15 uren geen veranderingen in de doorstroming of in de diffusiemembraan optreden. Deze conclusie is ook voor de proeven met „stikstof-zuurstofademhaling” van belang, omdat het hierdoor mogelijk wordt om de oorzaak van de verandering in de circulatieverhouding bij deze proeven uitsluitend in de stikstoflong te localiseren.

Ten onrechte evenwel zou men de gevolgtrekking hieruit maken, dat het verloop van proeven met stikstof-zuurstofademhaling in niets verschilt van die met stikstof-luchtademhaling. In beginsel treden hierbij wel dezelfde reacties op, maar de praktische resultaten tonen verschillen, die hier aan de hand van een voorbeeld besproken zullen worden. In de eerste plaats moet worden opgemerkt, dat bij proeven met enerzijds „stikstof”—, anderzijds luchtademhaling de toepassing der spanningsmethode geen zin meer heeft, doordat alle spanningen beneden 100 mm Hg blijven en de gemeten waarden te dicht opeen komen te liggen. Er rest dus slechts het gebruik van verzadigings- en spirographische methode.

Tabel 34 geeft een typisch beeld van de resultaten, met deze methoden verkregen, bij een proef met stikstof-luchtademhaling. Deze resultaten kunnen vergeleken worden met die van tabel 18, 19 en 20 (pg. 70, 71 en 72), waarbij rechts eenzelfde zuurstofarm mengsel, doch links een zuurstofrijk gas werd geademd.

Opvallend is in tabel 34 de geringe stijging der arteriële verzadiging van 83,1% tot slechts 88 à 89%. Bij de andere proeven, waarbij de zuurstoflong 65% in plaats van 21,7% zuurstof ademde, werden hogere waarden bereikt. Op het moment, dat het aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname bij deze proeven 40% bedraagt (de waarde, waarmee in tabel 34 een verzadiging van 88% correspondeert), is de verzadiging bij de in tabel 18 en 19 beschreven proeven respectievelijk gestegen van 80,7 en 82,7% tot 91,4 en 92,2%. De stijging was hier dus sterker, vooral wanneer men de beginwaarden mede in aanmerking neemt. Het meest voor de hand ligt de verklaring, dat bij de proeven met zuurstof in plaats van lucht de verzadiging en de hoeveelheid opgeloste

TABEL 34.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht				O ₂ opname		ademlucht		n	HbCO ₂ %
		L CO ₂ %	I O ₂ %	R CO ₂ %	R O ₂ %	totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R		
12.55	L 21,7, R 20,9										
14.00	"					18,8	54,3	15,3	54,2		
14.05	"										98,2
14.15	"	5,92	15,50	5,93	14,41						
14.40	"					20,5	54,6	14,8	54,0	29	
15.05	L 21,7, R 6										
15.07	"					21,1	52,6	14,0	53,6	36	
15.15	"										83,1
15.25	"	4,87	13,92	4,67	5,25						
17.20	"					16,2	48,7	10,8	52,8	44	
17.30	"										86,6
19.07	"					24,8	46,0	17,2	52,9	39	
19.14	"										86,2
21.07	"					18,1	43,7	11,9	52,1	55	
21.12	"										85,8
23.05	"					19,5	45,1	13,1	51,2	46	
23.10	"										87,6
23.20	"	4,81	13,72	4,27	5,50						
1.10	"					21,1	45,0	13,7	54,0	40	
1.15	"										88,3
3.07	"					18,3	38,8	12,8	52,3	44	
3.14	"										88,8
5.05	"					18,1	40,3	12,5	52,0	51	
5.10	"										88,0
5.18	L 21, R 21										
5.22	"										96,0
5.23	L 21,7, R 6										
5.35	"					20,0	42,5	12,9	51,9		
5.48	"					20,6	37,9*	12,9	54,3		
5.59	L 98,3, R 6										
6.05	"										98,4
6.17	L 98,3, R 93,5										
6.21	"										98,0

zuurstof in het bloed van de zuurstoflong groter moeten zijn en dat hierdoor ook de verzadiging van het gemengd arteriële bloed hoger kan stijgen. Het is natuurlijk voor de arteriële verzadiging niet onverschillig of de best doorstroomde long zuurstof of lucht ademt. Maar daarnaast moeten andere factoren niet over het hoofd worden gezien.

Beschouwt men de waarden, welke in tabel 34 voor het alveolaire zuur-

*) Bij registratie gesloten systemen gevuld met zuurstof.

stofgehalte van de linkerlong zijn opgegeven, dan ziet men de normale waarde bij dubbelzijdige luchtademhaling van 15,50% dalen tot 13,8%, wanneer de andere long het zuurstofarme gasmengsel gaat ademen. Bij het ademen van 6% zuurstof neemt de rechterlong immers praktisch geen zuurstof meer op en bijna de gehele zuurstofopname van het dier moet dan door de linkerlong worden verzorgd bij een ongewijzigde ventilatie-verhouding en bij een vergroting van de minuutventilatie van slechts 20%. Dat hierdoor een daling van de alveolaire zuurstofspanning in deze long optreedt, ligt voor de hand.

Deze ongewoon lage alveolaire zuurstofspanning kan de zuurstofopname in de linkerlong beperken. Niet alleen is de verzadiging, welke bij een dergelijke spanning bereikt kan worden, lager, maar bovendien moet men ernstig rekening houden met de mogelijkheid van een alveolair-arterieel spanningsverschil onder deze omstandigheden. Hierbij gelden de overwegingen, die reeds in een soortgelijk verband op pg. 47 en volgende zijn uiteengezet. Ook hierdoor kan de verzadiging van het gemengd arteriële bloed dalen. Wanneer men dan ook de lucht in de linkerlong vervangt door zuurstof (5.59 uur), wordt een hoge waarde van 98,4% voor de arteriële verzadiging gevonden (6.05 uur), terwijl men mag aannemen, dat de circulatieverhouding, die reeds lang vrijwel stationnair was, dezelfde is gebleven.

Nog een ander mogelijk gevolg van de lage alveolaire zuurstofspanning in de linkerlong, welke 21,7% zuurstof ademt, moet onder ogen gezien worden. Uit tabel 27 (pg. 79) blijkt, dat een alveolair zuurstofgehalte van 12,9% nog duidelijk effect heeft op de circulatie in de stikstoflong. In tabel 34 is het alveolaire zuurstofgehalte in de linkerlong 13,7%. Dit is lager dan bij normale dubbelzijdige luchtademhaling en ligt niet ver boven de zojuist genoemde waarde. Het lijkt derhalve mogelijk, dat niet alleen in de stikstoflong, maar ook in de linkerlong, welke lucht ademt (tabel 34), de tendens aanwezig is om bijv. door een verhoging van de weerstand der vaten, de circulatie te beperken. Men kan zich dit voorstellen als een wedstrijd tussen beide longen met het doel een groter deel van de bloedstroom te dirigeren naar longgedeelten, waar een hogere alveolaire zuurstofspanning heerst. De rechterlong, welke slechts 6% zuurstof ademt, zal in deze wedstrijd de sterkste blijven. Toch zou hierdoor de vermindering van de doorstroming van de stikstoflong wel eens kleiner kunnen zijn dan bij de proeven met „stikstof-zuurstofademhaling”. De beschikbare gegevens laten hieromtrent geen zekere conclusie toe, doch schijnen wel in deze richting te wijzen.

Het leek mij gewenst uitvoerig op de betekenis van bovenstaande proef met „stikstof-luchtademhaling” in te gaan, omdat hieraan motieven ontleend kunnen worden om bij mijn proeven de voorkeur te geven aan „stikstof-zuurstofademhaling” boven „stikstof-luchtademhaling”. Wil men het effect van locale hypoxie op één long nagaan, dan moet de andere long zuurstof ademen van hogere concentratie dan lucht. Dat de hoge zuurstofconcentratie als zodanig bij de gevolgde werkwijze geen waarneembare neveneffecten op de longcirculatie heeft, is reeds uit de desbetreffende proeven gebleken.

D. Het herstel tot de normale toestand door opheffen van de locale zuurstofnood.

Het is van belang voor het inzicht in de aard van de betrokken processen (hoofdstuk V), het gedrag van de circulatie in de stikstoflong na te gaan bij herstel van de normale zuurstofvoorziening. De snelheid, waarmede een eventuele terugkeer van de normale doorstromingsverhouding optreedt, moet bovendien onderzocht worden in verband met de toelaatbaarheid van de spirographische methode (pg. 46).

Aanvankelijk is getracht hierover een indruk te verkrijgen, door de ademmengsels voor de zuurstof- en stikstoflong om te wisselen, wanneer in de stikstoflong een aanzienlijke vermindering van de bloedstroom is ontstaan. Uit desbetreffende proeven is gebleken, dat de gevolgen van een dergelijke omwisseling, zoals te verwachten is, enorm zijn en dat er, althans wanneer zeer zuurstofarme mengsels gebruikt worden, een welhaast catastrophale daling ontstaat van de arteriële verzadiging, bijv. tot 55%. Nu ademt immers de rijk doorstroomde long stikstof, terwijl de long, welke zuurstof ademt, weinig doorstroomd wordt en slechts in geringe mate tot de zuurstofvoorziening van het lichaam kan bijdragen. Naderhand kan weer een stijging optreden van de arteriële verzadiging, aanvankelijk in snel tempo, doch deze kan ook uitblijven en een verdere daling van de verzadiging voert dan tot de dood van het proefdier.

Proeven als deze hebben een illustratieve betekenis, waar het erom gaat de grootte van de circulatie-verandering te demonstreren. Voor de studie van het herstel van de normale doorstromingsverhouding door hernieuwde zuurstoftoevoer zijn zij echter onbruikbaar om de volgende reden. De zeer sterke hypoxaemie, welke onder de genoemde omstandigheden optreedt, kan aanleiding zijn tot meer algemene reacties, zoals veranderingen van bloeddruk en bloedverdeling, onder invloed van nerveuze en humorale prikkels (adrenalinesecretie, sympathicusprikkeling e.d.). Deze algemene factoren kunnen de weerstand der pulmonaalvaten in beide longen op ongelijke wijze beïnvloeden en daardoor op zichzelf reeds een verandering in de bestaande circulatieverhouding teweegbrengen.

Daar het in dit onderzoek evenwel gaat om reacties van de longvaten op een lokaal aangrijpende prikkel en om het herstel van de hierdoor opgewekte veranderingen, moet iedere algemene reactie zoveel mogelijk worden vermeden. Daarom moeten de experimentele omstandigheden zó gekozen worden, dat geen hypoxaemie optreedt. De in tabel 35 en 36 weergegeven proeven illustreren, hoe dit met behulp van de spanningsmethode is geschied.

In deze proeven wordt eerst de arteriële zuurstofspanning bepaald, terwijl het dier met de linkerlong een zuurstofrijk gasmengsel ($\pm 65\%$) en met de rechterlong lucht ademt. De gevonden waarde karakteriseert de normale circulatieverhouding van beide longen en kan gelden als normaalwaarde. Hierna bewerkt men, door aan de rechterzijde lucht te vervangen door een mengsel met 10% zuurstof, op de gewone wijze een vermindering van het aandeel der rechterlong in de circulatie. Niet zozeer het ontstaan, als wel het verdwijnen van deze toestand is hier van belang. Om

deze reden zijn de waarden, welke op de stijging van de arteriële zuurstofspanning tijdens de stikstofademhaling betrekking hebben, niet medege-

TABEL 35.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ ‰	L O ₂ ‰	R CO ₂ ‰	R O ₂ ‰	
12.15	L 62, R 21					
13.15	"					173
13.35	"					168
13.55	"	4,60	57,26	4,73	16,11	
14.00	L 62, R 10,7					
14.15	"					74
15.50	"			3,90	8,98	
2.00	"					142
2.14	L 62, R 21					
2.16	"					223
2.26	"					224
2.45	"					199
3.15	"					206
4.15	"					181
5.15	"					178
7.15	"					169

TABEL 36.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht				art. pO ₂ mm Hg
		L CO ₂ ‰	L O ₂ ‰	R CO ₂ ‰	R O ₂ ‰	
19.23	L 65, R 20,5					
20.25	"					116*
21.00	L 65, R 10					
21.45	"			3,05	8,04	
1.10	"					164
1.23	L 65, R 20,5					
1.26	"					249
1.41	"					260
2.11	"					262
2.35	"	5,94	60,27			
3.15	"					254
4.25	"					228
5.50	"					204
7.10	"					207

*) Onbetrouwbare lage waarde.

deeld. In tabel 35 zijn begin- en eindwaarde vermeld (74 en 142 mm Hg) en in tabel 36 uitsluitend de eindwaarde (164 mm Hg).

Nu volgt het herstel van de oude toestand: de rechterlong ademt weer lucht. Aanvankelijk wordt voor de arteriële zuurstofspanning een hoge waarde gevonden, omdat de circulatie in de zuurstoflong overweegt. Bij het herstel tot de normale circulatieverhouding ziet men een daling van de arteriële zuurstofspanning tot de waarde, welke aan het begin van de proef werd vastgesteld. Dit proces is in tabel 35 goed te volgen en duurt in totaal 4 à 5 uren. Gedurende de eerste 10 minuten van deze periode is nog niets van een verandering te zien. In tabel 36 blijft de arteriële zuurstofspanning zelfs praktisch een vol uur constant, om daarna langzaam te dalen. Tengevolge van technische moeilijkheden in de aanvang van deze proef is de beginwaarde (116 mm Hg) onbetrouwbaar. Het is dan ook te verwachten, dat een dergelijke lage spanning bij terugkeer tot normale condities niet meer wordt bereikt. Wel krijgt men ook hier de indruk, dat na 4½ uur een constant niveau wordt bereikt (ruim 200 mm Hg). De beide beschreven proeven doen duidelijk zien, dat het herstel van de veranderingen in de stikstoflong door een terugkeer tot de normale zuurstofvoorziening in deze long een langzaam verlopend proces is, waarvan in de eerste 10 minuten nog niets valt te bemerken. Hieruit kan dus tevens de gevolgtrekking gemaakt worden, dat de tijdelijke luchtademhaling, welke bij de registratie van de zuurstofopname der longen de eenzijdige stikstofademhaling slechts enkele minuten moet onderbreken, de uitkomsten der spirographische methode niet beïnvloedt.

Ook met de spirographische methode zelf, die een beter quantitatief oordeel over de circulatieverhouding toelaat, zijn enkele gegevens over het herstel der normale doorstromingsverhouding verkregen. Vanwege het geringe aantal en het fragmentarische karakter dezer gegevens moge hier met de volgende opmerkingen worden volstaan. Het aandeel van de stikstoflong in de zuurstofopname neemt na 20 minuten luchtademhaling reeds merkbaar toe, bijv. van 30% tot 36%. Het volledig herstel tot de oude toestand duurt ook volgens deze methode ongeveer 4 à 5 uren.

HOOFDSTUK IV

Bespreking der resultaten

A. De aard van de functionele veranderingen in de long bij het eenzijdig ademen van zuurstofarme gasmengsels.

Het meest op de voorgrond tredend resultaat van het beschreven onderzoek is wel de stijging van het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed, welke zich tijdens het eenzijdig ademen van zuurstofarme gasmengsels geleidelijk ontwikkelt. Deze stijging van het arteriële zuurstofgehalte kon worden vervolgd door bepalingen van de arteriële zuurstofverzadiging of zuurstofspanning, naar gelang van het niveau, waarop zich de wijziging van het zuurstofgehalte voltrok. De resultaten van de spirographische methode en van serie-analyses der alveolairlucht belichten de beschreven reactie van een andere kant. Met behulp van de experimentele gegevens zullen we nu trachten een verklaring te vinden voor het waargenomen verschijnsel.

Een stijging van de zuurstofverzadiging of zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed kan tot stand komen, doordat een groter deel van de bloedstroom door de zuurstoflong gaat, waar de condities voor een volledige verzadiging met zuurstof zoveel beter zijn. Deze hypothese, welke tevens inhoudt, dat het aandeel van de stikstoflong in de totale longcirculatie vermindert, werd bij de voorafgaande beschrijving van de proeven als grondslag gekozen. Zij verdient echter aan een kritisch onderzoek te worden onderworpen, daar ook andere verklaringen mogelijk kunnen zijn.

Zo zou gedurende de stikstofademhaling door enigerlei oorzaak de zuurstofopname in de stikstoflong kunnen verbeteren of een eventuele afgifte van zuurstof verminderen, zodat de zuurstofverzadiging van het bloed, dat deze long verlaat, zou toenemen. Het zuurstofgehalte van het bloed uit de zuurstoflong is reeds maximaal en kan dus niet meer stijgen.

Dat deze opvatting besproken dient te worden, blijkt uit een waarneming van Eichler, Speda en Wolff (1943), bij proeven, die op een geheel ander doel waren gericht. Zij zagen bij katten, welke gedurende twee uren 10% zuurstof inademden, de kleur van het veneuze bloed helderder worden. Ofschoon dit niets bewijst ten aanzien van de arteriële zuurstofverzadiging — immers nog meer factoren kunnen de utilisatie van het oxyhaemoglobine beïnvloeden — moet toch, zoals de auteurs klaarblijkelijk doen, rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verbeterde zuurstofopname in de longen. Omdat beide longen het zuurstofarme gas ademden, kan een verschuiving van de bloedstroom naar zuurstofrijke delen van de long hierbij niet optreden.

Ook in mijn proeven verdient derhalve een verbetering van de opname of een vermindering van de afgifte van zuurstof in de stikstoflong de aandacht. Deze kan berusten op een verandering van de functie van de

long als diffusie-orgaan of op een verandering van de eigenschappen van het bloed als zuurstofbindend medium.

Wat de ene veronderstelling betreft, kan men denken hetzij aan een belemmering, hetzij aan een verbetering van de diffusie. De eerste kan echter alleen ter verklaring dienen, wanneer door het bloed zuurstof wordt afgegeven in de stikstoflong. Deze afgifte zou dan worden beperkt, waardoor de verzadiging van het bloed in de stikstoflong minder zou afnemen en het zuurstofgehalte van het gemengd arteriële bloed zou toenemen. Nu ziet men echter deze toename ook dan, wanneer zeker geen zuurstofafgifte in de stikstoflong bestaat, zoals bij die proeven, waarbij deze long meer dan 5% zuurstof ademt. Voorts is een diffusie-belemmering van enig belang in de stikstoflong niet aan te tonen (pg. 47) en tenslotte zou, indien de diffusie in deze long volkomen was opgeheven, het veneuze bloed de stikstoflong onveranderd verlaten. Het is niet in te zien, hoe daarbij ooit de verzadiging tot 97 à 99% zou kunnen stijgen, zoals dit in mijn proeven werd gevonden. Deze verklaring komt dus niet in aanmerking.

Een verbetering van de zuurstofdiffusie zou nimmer tot een stijging van de verzadiging kunnen voeren in de proeven, waarin de alveolaire zuurstofspanning in de stikstoflong beneden de veneuze spanning bleef (tabel 4, 15, 22 e.a.).

Ook door het in werking treden van een actieve zuurstofsecretie uit de zuurstofarme alveolairlucht naar het zuurstofrijkere bloed zou de zuurstofopname in de stikstoflong kunnen toenemen. De secretietheorie van Bohr is, voorzover het lage alveolaire zuurstofspanningen betreft, verdedigd door Haldane (1935) maar wordt thans op grond van de onderzoekingen van Krogh (1910) en van Barcroft (1925) niet meer aangehangen.

Wanneer wij niettemin zouden veronderstellen, dat bij eenzijdige stikstofademhaling zich een zuurstofsecretie ontwikkelde en de zuurstofopname in de stikstoflong hierdoor toenam, dan zou dit tot uiting moeten komen in een vergroting van het aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname, als in het verloop van de proef zich de arteriële verzadiging herstelt. De resultaten van de spirographische methode leren, dat bij tussentijdse luchtademhaling juist het tegendeel optreedt (tabel 15 tot 20). Ook de resultaten van de alveolairlucht-analyses pleiten tegen een zuurstofsecretie van enig belang. Bij een laag zuurstofgehalte van de inspiratielucht is het gehalte in de alveolairlucht hoger dan dat in de inspiratielucht (tabel 23). Dit bewijst, dat de stikstoflong zuurstof afgeeft. Neemt men aan, dat desondanks tegelijkertijd een zuurstofsecretie bestaat, dan blijkt toch hieruit, dat deze lang niet opweegt tegen de zuurstofafgifte door diffusie. Bij een alveolair zuurstofgehalte van $\pm 4,65\%$ wordt in de stikstoflong noch zuurstof opgenomen, noch afgegeven (pg. 74). Dit komt ongeveer overeen met wat men, rekening houdend met de lage koolzuurspanning in de stikstoflong, op grond van de diffusietheorie kan verwachten. Bij voortgezette inademing van mengsels met 4,65% (tabel 9, pg. 63) of $\pm 5\%$ zuurstof (tabel 8, 18, 19 en 20 op pg. 70) is geen tendens te bemerken tot een vermindering van het alveolaire zuurstof-

gehalte, welke toch bij een verhoging van de zuurstofopname in de stikstoflong door de ontwikkeling van een zuurstofsecretie zou moeten optreden. Om deze redenen behoeft men geen rekening te houden met een zuurstofsecretie in de stikstoflong. Rechtstreekse bepalingen van de zuurstofopname in deze long tijdens stikstofademhaling zijn daarom overbodig.

Dezelfde overwegingen zijn van toepassing ten aanzien van de veronderstelling, dat een verbeterde zuurstofopname in de stikstoflong zou kunnen berusten op een verandering van het zuurstof-bindend vermogen van het bloed. Ook deze hypothese laat zich niet rijmen met het verminderd aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname bij tijdelijke luchtademhaling en met de bovengenoemde resultaten van alveolairlucht-analyses, welke niet op een vergroting der zuurstofopname wijzen.

Dit neemt niet weg, dat bijv. de lage alveolaire koolzuurspanningen, welke in de stikstoflong gevonden worden, de zuurstofbinding in de stikstoflong in gunstige zin kunnen beïnvloeden. Zoals bekend, is de dissociatiekromme bij lage koolzuurspanningen naar links verschoven. Het haemoglobine kan dan bij eenzelfde zuurstofspanning meer zuurstof binden. Deze lage alveolaire koolzuurspanning kan echter noch als een belangrijke, noch als een primaire factor worden beschouwd voor de stijging van de arteriële verzadiging. De oorzaken voor de lage koolzuurspanning in de stikstoflong zijn uiteengezet op pg. 75, waarnaar hier wordt verwezen.

Aangezien een verbetering van de zuurstofopname in de stikstoflong blijkens het bovenstaande niet de oorzaak kan zijn voor de waargenomen reactie, is het alleen mogelijk de toename van het arteriële zuurstofgehalte toe te schrijven aan een vergroting van de circulatie door de zuurstoflong, ten koste van die in de stikstoflong. Aangezien mijn proeven geen conclusies toelaten omtrent de absolute grootte der doorbloeding van de afzonderlijke longen, kan strikt genomen alleen van een relatief sterkere doorstroming van de zuurstoflong of van een relatief verminderde doorstroming van de stikstoflong gesproken worden. Bij de beschrijving der methoden (pg. 22) is reeds de aandacht gevestigd op de betekenis, welke de mengverhouding van het bloed uit zuurstof- en stikstoflong heeft voor het arteriële zuurstofgehalte. Een gewijzigde doorstromingsverhouding kan de verminderde zuurstofopname in de stikstoflong bij tijdelijke dubbelzijdige luchtademhaling geheel verklaren, wanneer de overgang van stikstof- op luchtademhaling geen snelle wijziging der circulatieverhouding doet optreden. In hoofdstuk III (pg. 89) worden enkele proeven besproken, waaruit blijkt, dat hiervoor niet gevreesd behoeft te worden bij de korte duur van de luchtademhaling, nodig voor de meting van de zuurstofopname der beide longen. Zoals reeds vroeger (pg. 75) is besproken, zijn ook de resultaten der alveolairlucht-analyses in overeenstemming met een verandering van de circulatieverhouding in de longen, vooral wanneer men de ongewijzigde ventilatieverhouding in aanmerking neemt.

Hoe komt een verandering van de doorstromingsverhouding van beide

longen tot stand? Omdat het drukverval van art. pulmonalis tot linker atrium voor beide longen gelijk is, moet aan de veranderde doorstroming een wijziging van de vaatweerstand in één of beide longen ten grondslag liggen en wel een vermindering van de weerstand in de zuurstoflong of een vergroting van de weerstand in de stikstoflong. Het spreekt haast vanzelf, dat de oorzaak van een dergelijke vaatreactie in de long zelve gelegen moet zijn en rechtstreeks moet samenhangen met de gewijzigde zuurstofspanning ter plaatse. Het is immers niet te veronderstellen, dat een verandering van de vaatweerstand in één long vanuit een ander deel van het organisme, bijv. reflectorisch, zou worden opgewekt. Wel is het mogelijk, dat extrapulmonale gebieden — bijv. vasomotorische centra — een rol spelen bij een vaatreactie in één long. De prikkel moet echter in de long haar oorsprong vinden.

Als primaire oorzaak komt dus in aanmerking de lage zuurstofspanning in de stikstoflong of de hoge zuurstofspanning in de zuurstoflong. Dat deze laatste niet de oorzaak kan zijn, blijkt uit proeven (tabel 31, 32 en 33), waarbij uitsluitend een hoge zuurstofspanning op één long inwerkte, terwijl de andere long onveranderd lucht bleef ademen. Een stijging van het arteriële zuurstofgehalte of een wijziging van de verhouding van de zuurstofopname der beide longen trad dan niet op. Deze veranderingen ontstaan daarentegen wel, wanneer één long stikstof ademt en de andere lucht (tabel 34).

De lage zuurstofspanning in de stikstoflong moet dus de primaire oorzaak zijn en een vergroting van de circulatieweerstand in deze long tot stand brengen.

Von Euler en Liljestrand (1946) vinden bij katten door de inspiratie van 10 à 11% zuurstof een stijging van de druk in de art. pulmonalis, welke in tegenstelling tot de boven omschreven vaatreactie, binnen enkele minuten tot stand komt. Volgens hen oefent de lage alveolaire zuurstofspanning een directe constrictieve werking uit op de longvaten (zie pg. 20 en 105). Zelfs bij luchtademhaling zou een zekere graad van vasoconstrictie in de long bestaan onder invloed van de onderverzadiging van het veneuze bloed. Het is m.i. in dit verband van belang vast te stellen, dat de gasspanningen van het gemengd veneuze bloed bij mijn experimenten niet de oorzaak kunnen zijn van de verandering der circulatieweerstand in één der longen, daar deze factor op beide longen in dezelfde mate werkt.

Wanneer de aard van de reactie en het aangrijpingspunt van de primaire oorzaak hiermede zijn vastgesteld, rijst de vraag naar het mechanisme der reactie en naar de plaats in het pulmonale stroombed, waar de verhoogde weerstand is gelocaliseerd.

Deze vragen zullen echter voorlopig buiten beschouwing worden gelaten. Omdat aan hen een afzonderlijke reeks van proeven is gewijd, zullen zij in een later hoofdstuk worden besproken.

Eerst is het van belang een quantitatief inzicht te verkrijgen in de door eenzijdige stikstofademhaling ontstane circulatieverhoudingen en hun betekenis voor het gezonde en zieke organisme.

De berekening der doorstromingsverhouding van beide longen uit het zuurstofgehalte van het arteriele bloed, levert weinig nauwkeurige resultaten. Hess (1912) paste reeds een dergelijke methode toe. Hoewel zijn berekening berust op aanvechtbare gegevens, is toch het principe ervan juist. Hij heeft het eerst aangegeven, dat bij gescheiden ventilatie der longen of bij bronchusafsluiting het arteriele zuurstofgehalte conclusies toelaat omtrent de bloeddorstroming der beide longen.

Jacobaeus en Bruce (1940—b) geven een meer exacte behandeling van een dergelijke berekening en vermelden ook de betrekkelijk geringe nauwkeurigheid (pg. 18).

Uitgaande van dezelfde formule, als door hen is gebruikt, heb ik getracht de nauwkeurigheid der uitkomsten te schatten:

$$\frac{O_v}{N_v} = \frac{O_s - A_s}{A_s - N_s}$$

waarin:

O_v en N_v = bloedstroom per minuut door zuurstof- en stikstoflong

O_s en N_s = zuurstofverzadiging van het bloed uit zuurstof- en stikstoflong.

A_s = gemengd arteriële verzadiging.

Strikt genomen moet voor O_s , N_s , en A_s niet de zuurstofverzadiging, maar het zuurstofgehalte genomen worden. Dan moet men dus ook met de zuurstofcapaciteit en met de opgeloste zuurstof rekening houden. Afgezien van deze complicaties ligt de grote moeilijkheid in het feit, dat het vrijwel niet mogelijk is om O_s en N_s direct te bepalen, omdat hiervoor punctie van de venae pulmonales van linker- en rechterlong nodig is. Dit kunststuk werd volbracht door Kuru s. (1938), doch hiervoor moet men het mediastinum extrapleuraal openen, evenals het pericard. De venae pulmonales worden dan gepuncteerd dwars door de linkerboezem heen. Al deze manipulaties kunnen op zichzelf al de circulatie in de longen beïnvloeden en het voordeel van nauwkeurige gegevens voor een berekening wordt daardoor denkbeeldig.

Een indirecte bepaling van O_s en N_s is minder ingrijpend, maar ook minder nauwkeurig. Zij is mogelijk door de bepaling van alveolaire gasspanningen samen met dissociatiekrommen van het bloed van het proefdier. Daarbij moet men aannemen, dat een spanningsevenwicht tot stand komt tussen alveolairlucht en bloed, hetgeen echter geenszins vaststaat bij de bijzondere omstandigheden, welke in het spel zijn (lage zuurstofspanning in de stikstoflong). Een verdere complicatie vormt de door Berggren (1942) aangetoonde bijmenging met niet-gearterialiseerd bloed, afkomstig uit kortsluitingen van de longcirculatie of uit anastomosen met de bronchiaalcirculatie. Tenslotte zijn onze alveolairluchtbepalingen niet nauwkeurig genoeg voor het doel.

De geschetste indirecte methode, die buitengewoon bewerkelijk is, doordat zij het vervaardigen van een aantal dissociatiekrommen vereist, levert dus slechts vrij onnauwkeurige waarden voor O_s en N_s . Ook de zuurstofverzadiging van het gemengd arteriële bloed kan voor dit doel vaak niet

nauwkeurig genoeg bepaald worden, daar de standaardafwijking 0,6% bedraagt (pg. 24).

Bij de berekening blijken sommige van de bovengenoemde foutenbronnen een ondergeschikte betekenis te hebben; belangrijk zijn daarentegen de fouten in de bepaling der alveolaire koolzuur- en zuurstofspanningen in de stikstoflong en van de arteriële verzadiging. De grootte der te verwachten fout is moeilijk op te geven, afhankelijk als zij is van allerlei factoren. Om een indruk hierover te krijgen, heb ik voor een gesteld theoretisch geval twee maal een berekening uitgevoerd: eerst met „ideale” gegevens, daarna met opzettelijk foutieve gegevens, die op de te verwachten wijze van de ideale gegevens verschilden, doch juist binnen de foutenbreedte der bepalingen bleven. Terwijl, uitgaande van de „ideale” gegevens, de doorstroming van één long in een aantal gevallen werd berekend als zijnde 33%, 47%, 71% en 76% van het totaal, werden, uitgaande van de foutieve gegevens, de volgende waarden gevonden: 50%, 76%, 86% en 94%. Dit zijn dus inderdaad belangrijke afwijkingen, alle veel hoger dan de „ideale” waarden. Het toepassen van correcties is praktisch niet mogelijk, omdat de grootte hiervan niet te bepalen is. De waarden voor de arteriële zuurstofverzadiging, die als uitgangspunt voor deze berekeningen dienden, lagen tussen 80 en 98%. Het zijn derhalve waarden, welke in de proeven herhaaldelijk voorkwamen. Laat men zuurstofrijkere mengsels ademen, zodat de stijging van het arteriële zuurstofgehalte alleen met de spanningsmethode kan worden vervolgd, dan moet men terdege rekening houden met de opgeloste hoeveelheid zuurstof. Een foutenberekening voor dit geval heb ik niet uitgevoerd, doch ook hier kunnen belangrijke afwijkingen optreden, daar de gegevens, waarvan men moet uitgaan, even moeilijk te bepalen zijn als bij de verzadigingsmethode.

Het arteriële zuurstofgehalte laat dus slechts een schatting van de circulatieverhouding in beide longen toe. De betekenis van een stijging van dit zuurstofgehalte als aanwijzing voor een verandering van de doorstromingsverhouding blijft hierdoor onaangetast. Men mag immers aannemen, dat de genoemde factoren bij een bepaald proefdier voldoende constant blijven en gedurende de proef geen systematische veranderingen ondergaan.

Gelukkig levert de spirographische methode een middel om nauwkeuriger de doorstromingsverhouding te bepalen. Voor een discussie hieromtrent zij verwezen naar de beschrijving van deze methode in hoofdstuk II (pg. 43). De verkregen resultaten kunnen als volgt kort worden samengevat.

Maximaal wordt het aandeel van de stikstoflong in de totale doorstroming van beide longen teruggebracht tot iets minder dan de helft van de normale waarde, bijv. van 55% tot 24%. Deze vermindering treedt op, wanneer de stikstoflong mengsels ademt met 5% zuurstof of minder, gedurende $\pm$ 10 uren. Bij minder sterke graden van zuurstofgebrek treedt een minder uitgesproken effect op. Zo wordt bij een alveolair zuurstofgehalte van $\pm$ 10,5% een reductie van het aandeel der rechterlong in de totale circulatie van 55% tot $\pm$ 40% verkregen, terwijl bij een gehalte van bijna 13% zuurstof nog 45% van de totale bloedstroom door

de rechterlong passeert. Bij een normaal alveolair zuurstofgehalte van 15 à 16% blijft de normale doorstromingsverhouding bestaan. Hieruit blijkt, dat in de zuurstoflong geen verandering van de circulatieweerstand optreedt. Deze getallen demonstrenen, dat reeds een geringe verlaging van de alveolaire zuurstofspanning op den duur de circulatieweerstand in de long verhoogt. Ook het herstel van deze langzaam optredende veranderingen in de longcirculatie door hernieuwde toevoer van voldoende zuurstof duurt vrij lang, namelijk 4 à 5 uren (pg. 91). Hieruit blijkt, dat de reactie reversibel is. Niet alleen vordert het ontstaan verscheidene uren, doch ook met het verdwijnen zijn uren gemoeid. De ventilatie-verhouding tenslotte ondergaat geen duidelijke wijzigingen bij eenzijdige stikstofademhaling, althans bij het konijn. In de tabellen is, voorzover het proeven betreft, uitgevoerd met de spirographische methode, steeds de ademlucht van één long in procenten van de totale ademlucht opgegeven. De wisselingen in deze verhoudingsgetallen zijn doorgaans gering en berusten meestal op min of meer toevallige factoren. Veranderingen van ademfrequentie of ademdiepte veroorzaken, naar het schijnt, vaak geringe wijzigingen in de verdeling van de ademlucht over de beide longen. De controle van de ventilatie is noodzakelijk met het oog op het opsporen van storingen en complicaties, die het verloop van de proef beïnvloeden. Dit is een voordeel van de spirographische methode, dat men bij de andere methoden, waarbij alleen het arteriële zuurstofgehalte wordt bepaald, mist.

B. Physiologische betekenis.

De betekenis van een vernauwing der longvaten tengevolge van een daling van het alveolaire zuurstofgehalte is verschillend, naar gelang men de long beschouwt als een orgaan met een gelijkmatige of een ongelijkmatige functie van zijn delen. Beide zienswijzen zullen achtereenvolgens worden behandeld.

De beschreven vaatreactie kan, wanneer de ventilatie en de circulatie overal in de long gelijk zijn, niet plaatselijk, doch alleen in de gehele long tot stand komen. Men moet zich dan afvragen, onder welke physiologische omstandigheden de vereiste daling van het alveolaire zuurstofgehalte kan optreden en welke betekenis daarbij aan een vaatvernauwing in de long mag worden toegekend. Dat het alveolaire zuurstofgehalte niet veel behoeft te dalen, blijkt uit de waarden van tabel 27 (pg. 79). Bij een gehalte van 13% zuurstof blijkt de circulatie in de stikstoflong terug te lopen van $\pm 52\%$ tot $\pm 45\%$ van de totale doorstroming van beide longen. Wanneer beide longen een zo laag alveolair zuurstofgehalte zouden hebben, moet in beide een verhoogde weerstand optreden. De verdeling van de bloedstroom zal dan niet veranderen, maar wel moet het arterio-veneuze drukverval in de kleine circulatie stijgen om eenzelfde stroming te kunnen onderhouden.

Om de grootte van deze stijging te kunnen voorspellen is het nodig iets meer te weten omtrent het verband tussen bloedstroom en drukverval in de kleine circulatie.

Jarisch en de Lind van Wijngaarden (1926) komen bij proeven met volgens Brodie doorstroomde kattelongen tot de conclusie,

dat de doorbloeding in het algemeen recht evenredig toeneemt met het drukverval. Uit hun gegevens blijkt echter — zij vestigen ook zelf de aandacht hierop — dat dit verband alleen geldt bij hoge doorstromingsdrukken. Deze experimenten laten dan ook m.i. de conclusie toe, dat slechts bij een bepaalde intensiteit van de pulmonale bloedstroom, een opvoering van het drukverval aanleiding geeft tot een evenredige toename van de doorstroming. Juist onder physiologische omstandigheden, bij een perfusiedruk van 10—25 mm Hg bestaat geen lineair verband met de doorstroming in de kleine circulatie: een stijging van het drukverval veroorzaakt dan een relatief sterkere toename van de doorstroming. Dit is begrijpelijk, wanneer men het vaatsysteem opvat als een stelsel van elastische buizen, die bij toenemende inwendige druk wijder worden.

Deze opvatting wordt ondersteund door uitkomsten van drukmetingen in de art. pulmonalis bij het levende dier bij onderbinding van één der beide takken van de longslagader.

Lichtheim (1876) vond bij onderbinding van de linkertak een drukstijging van 50% en von Euler en Liljestrand (1946) bij een herhaling van het experiment slechts een stijging van 20%. Tigerstedt (1903) zag zelfs vrijwel geen stijging van de maximale druk in de rechter ventrikel onder deze omstandigheden. Ondanks het feit, dat de doorstroming van de rechterlong bijna tot de dubbele waarde stijgt, verandert de druk in de longslagader dus relatief weinig.

Construeert men op grond van de gegevens van Jarisch en de Lind van Wijngaarden en van von Euler en Liljestrand zo goed mogelijk een curve, die het verband tussen druk en stroom in de longcirculatie aangeeft, dan laat zich, mede in verband met de uitkomsten van mijn proeven, berekenen, dat bij een dubbelzijdig alveolair zuurstofgehalte van 13% de druk in de art. pulmonalis slechts $\pm 2,5$ mm Hg zal stijgen boven de aangenomen normaal-waarde van 17 mm Hg. Bij een zuurstofgehalte van 10% zal deze stijging van de orde van 6 à 7 mm Hg zijn.

De enige physiologische toestand, waarbij men redelijkerwijs een langdurige inwerking van zo lage alveolaire zuurstofspanningen mag veronderstellen, bestaat bij het oponthoud op grote hoogten in verdunde lucht. Indien ook bij de mens een soortgelijke reactie van de longvaten op lage zuurstofspanningen bestaat als bij het konijn, zou men onder deze omstandigheden een verhoging van de pulmonalisdruk kunnen verwachten.

Geheel andere en belangrijker gezichtspunten doen zich voor, wanneer men aanneemt, dat in normale omstandigheden de circulatie en de ventilatie van de long ongelijkmatig is.

De ongelijkmatigheid van de longventilatie vormt het onderwerp van het proefschrift van Rauwerda (1946). Hiernaar zij voor de desbetreffende literatuur verwezen. Na het inademen van een teug zuivere zuurstof blijken de eerst uitgeademde porties van de alveolairlucht (dus na het uitwassen van de schadelijke ruimte) een hoger zuurstofgehalte te bezitten dan de latere porties. De verklaring is deze, dat de ingeademde zuurstof vooral terecht komt in de goed geventileerde delen van de long, die de grootste bijdrage leveren tot het eerste gedeelte der uitademingslucht. De inhoud van de slecht geventileerde longdelen, die slechts

een pover aandeel hebben genoten van de zojuist ingeademde zuurstof, wordt meer bij diepe expiratie naar buiten gebracht. Deze experimenteel veroorzaakte inhomogeniteit van de alveolairlucht is een „regionale” en geen „laagsgewijze”, d.w.z. dat het éne longelement, op zijn minst ter grootte van de „primary lobule” (Miller), anders geventileerd wordt dan het andere.

Blijkt uit deze en tal van soortgelijke experimenten (o.a. Roelsen en Sonne) het bestaan van ongelijkmatigheden in de ventilatie, dan is het nog de vraag, of deze gepaard gaat met een ongelijkmatigheid in de samenstelling der alveolairlucht. Een ongelijkmatige ventilatie kan, wanneer in de slecht geventileerde delen de circulatie evenveel vermindert als de ventilatie, nog wel samengaan met een homogene alveolairlucht. Volgens bovengenoemde onderzoekers is echter ook de normale alveolairlucht niet homogeen van samenstelling. Dan blijft het toch nog een probleem of de ongelijkmatigheid van de ventilatie samengaat met een soortgelijke ongelijkmatigheid van de circulatie, zó, dat verschillen in de samenstelling der alveolairlucht wel niet geheel worden voorkomen, maar toch voor een meer of minder belangrijk gedeelte worden weggewerkt.

Haldane (1935) geeft in zijn boek „Respiration” (pg. 208) een aardig beeld van de gevolgen van een ongelijkmatige ventilatie. Bij gedwongen oppervlakkige ademhaling trad ondanks een zeer hoge ademfrequentie anoxaemie op. Toch was het zuurstofgehalte van de alveolairlucht, verkregen na diepe expiratie, niet lager, doch zelfs hoger dan normaal. De verklaring ziet Haldane dan ook, zich baserend op anatomische waarnemingen van Keith (1909) omtrent de ongelijkmatige en ongelijktijdige expansie van de periphere en centrale longgedeelten, in de ongelijkmatige ventilatie van deze gedeelten, welke door oppervlakkige ademhaling wordt geaccentueerd. In de slecht geventileerde delen neemt het bloed zeer weinig zuurstof op, terwijl de arterialisatie in de goed geventileerde delen praktisch niet verbetert, omdat het bloed normaal reeds vrijwel verzadigd is. Het gemengd arteriële bloed moet dus sterk onderverzadigd zijn. De alveolairlucht is slechts een mengsel van lucht uit goed en slecht geventileerde longdelen en geeft daardoor geen directe aanwijzing omtrent de zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed.

Haldane vervolgt dan: „we have no guarantee that even during quite normal breathing the distribution of air in the individual lung alveoli corresponds exactly with the distribution of blood to them”. Wel is het: „probable indeed, that in some way or other the air-supply is proportioned to the blood-supply under normal conditions, whether by regulation through the muscular coats of the bronchioles or regulation through the blood distribution; but it is also certain that this adjustment is only an approximation”.

Niet alleen wordt, indien wij de bovenstaande redenering van Haldane als juist aannemen, bij oppervlakkige ademhaling de ongelijkmatigheid der ventilatie geaccentueerd, maar er zijn ook aanwijzingen, dat bij zeer diepe respiratie deze ongelijkmatigheid vermindert, of zelfs geheel kan verdwijnen. Zo voert Rauwerda argumenten aan voor een vermindering der ongelijkmatigheid van de ventilatie bij een vergroting van het quotient

ademdiepte
longvolume na expiratie', terwijl volgens sommige onderzoekers, zoals Krogh en Lindhard (1914) en Weiss (1928) bij een diepe inspiratie na een maximale expiratie de samenstelling der alveolairlucht zelfs geheel homogeen is.

Indien de bloedstroom door afzonderlijke longdelen zich in zekere mate aanpast aan de ter plaatse bestaande ventilatiegrootte, moet ook de doorstroming van verschillende gedeelten van de long ongelijkmatig zijn. Verschillende directe en indirecte aanwijzingen hiervoor zijn in de literatuur te vinden. In dit verband kan gewezen worden op het vermogen van de longcirculatie om zich aan te passen aan een aanzienlijke vermeerdering van de doorstroming, bijv. bij arbeid tot 2 à 3 maal de rustwaarde, zonder dat daarbij het drukverval veel stijgt. Zoals reeds op pg. 99 aangeduid, kan men hierbij denken aan een grote rekbaarheid van de vaten, welke dus reeds bij een geringe drukstijging aanzienlijk zouden verwijden. Ook een actieve reflectorische dilatatie is mogelijk. Tigerstedt (1907) meent echter, dat reeds bij een geringe stijging van de druk in de art. pulmonalis geheel nieuwe, tot dusverre niet doorstroomde capillairen opengaan en ook Wiggers (1921) acht dit waarschijnlijk.

Een soortgelijk probleem doet zich voor bij de verklaring van de verandering van de diffusieconstante van de long, welke volgens Lilienthal c.s. (1946) bij arbeid groter kan worden dan bij rust (pg. 103). De vergroting van het actieve alveolen-oppervlak, welke hiervoor nodig is, kan volgens deze auteurs ontstaan door:

- a. het in functie treden van tot dusverre inactieve alveolen;
- b. het opengaan van nieuwe capillairen in reeds actieve alveolen;
- c. een dilatatie van reeds doorstroomde capillairen.

Capillair-microscopisch onderzoek van de levende long laat zien, dat er een wisselende doorstroming in verschillende longcapillairen kan bestaan. Wearn c.s. (1926) zien dwars door de intacte transparante pleura parietalis bij katten talrijke longcapillairen opengaan bij compressie van de buikaorta. In een latere publicatie (1934) wordt vermeld, dat het aantal doorstroomde capillairen van één alveolus binnen enkele minuten spontaan sterk kan wisselen; soms zijn ze bijna alle gesloten en onzichtbaar. Ook in afzonderlijke capillairen varieert de stroomsnelheid en de vulling aanzienlijk, terwijl de stroomrichting zelfs kan omkeren. Bij hartzwakte ziet men vaak het merendeel der capillairen dichtgaan, doch niet altijd. Bij stikstofademhaling daalt de bloeddruk en ledigen zich talrijke arteriolen en capillairen. De waarschijnlijke oorzaak voor de stroomvariaties in de longcapillairen zien de auteurs in wijzende veranderingen van de arteriolen. Voor een eigen contractiliteit van de capillairen zelf bestaat volgens hen geen zeker bewijs, een mening, die ook door Tiemann en Voigt (1936) wordt verkondigd. Volgens laatstgenoemden worden afzonderlijke gebieden van de long slechts nu en dan doorstroomd. Reinhardt (1934) vindt de capillairen in het centrum van een longkwab bij het konijn beter doorstroomd dan die aan de rand. Hall (1925) echter zag geen spontane stroomvariaties bij capillair-microscopie van katte- en

konijnnelongen, terwijl Mc. Gregor (1933) geen vaatwijdte-veranderingen, doch wel variaties in stroomsnelheid en -richting in de kleine longvaten bij de kat kon waarnemen.

Het microscopisch onderzoek van gefixeerde preparaten van de long van dieren, waarbij vlak voor de dood kleurstoffen intraveneus zijn geïnjecteerd, wijst eveneens in de richting van een ongelijkmatige vulling van verschillende capillairen. Toyama (1925), in aansluiting aan oudere onderzoeken van Cohnheim en Litten (1875) zag na inspuiting van 4 cc 10% lithiumkarmijn talrijke niet gevulde „reserve-capillairen” in de long. Bij eenzijdige longextirpatie waren alle capillairen gevuld. De proeven van Kilian, Schwörer en Schotzky (1935) laten zien, dat bij oligaeemie door verbloeding en bij hartzwakte door chloroformbeschadiging de doorstroming der longen bij katten zeer ongelijkmatig kan zijn. Door te werken met een open thorax is het mogelijk om na injectie van vitaalkleurstoffen, welke de capillairen niet verstopen, (bijv. 3% trypaanblauw in physiologische zoutoplossing) een longkwab in opgeblazen toestand plotseling af te snoeren en te fixeren. Hiermede trachten zij het leeglopen van de longcapillairen in de venen, ontstaan door de bloeddrukdaling bij de dood, te voorkomen. Aan de andere kant rijst hier echter m.i. het bezwaar van mogelijke traumatische of temperatuurinvloeden vanaf het longoppervlak en van de onnatuurlijke adembeweging. Reeds macroscopisch kan men bij open thorax het doordringen van de kleurstof in verschillende delen van het longoppervlak vervolgen en photographeren bij het levende proefdier. Bij ongelijkmatige doorbloeding wordt het oppervlak onregelmatig gekleurd. De slechte circulatie in ongekleurde delen kan berusten op een actieve arteriolenconstrictie, „oder aber es reicht unter der stärkeren Anämie die Herzleistung bzw. der pulmonale Druck für die Durchflutung bestimmter Lungenbezirke nicht mehr aus”. Kilian c.s. voelen het meest voor laatstgenoemde verklaring. Toch duidt m.i. de kennelijk ongelijkmatige doorbloeding bij deze toestanden op een verschillende tonus van verschillende vaatgebieden. Ware dit niet zo, dan zou men bij een daling van de pulmonale bloeddruk een meer gelijkmatig samenvallen van alle capillairen kunnen verwachten. Kilian c.s. zeggen: „beides kommt offenbar vor: die Einengung des gesamten Capillarquerschnittes durch eine Verschmälerung der Durchmesser der Capillaren und Leerlaufen zahlreicher Haargefäße in allen Lungenteilen bei guter homogener Durchblutung und auch der völlige Ausfall bestimmter Bezirke”. Ook in microscopische preparaten vinden de auteurs een ongelijkmatige vulling van de capillairen bij oligaeemie. Normaal en bij kunstmatige plethora zijn vrijwel alle capillairen volgens Kilian c.s. gevuld. Er dient echter op gewezen te worden, dat dit niet inhoudt, dat tijdens het leven alle capillairen gelijkelijk doorstroomd worden.

De beschreven onderzoeken over de ongelijkmatigheid van ventilatie en circulatie, welke nog met talrijke andere zouden kunnen worden aangevuld, dienen om de onwaarschijnlijkheid van het bestaan van een volkomen gelijkmatigheid in het licht te stellen. De ongelijkmatigheid van de ventilatie kan wel als bewezen beschouwd worden, de vraag is slechts met welke graad van ongelijkmatigheid men onder normale omstandig-

heden rekening moet houden. Ten aanzien van de circulatie kan worden opgemerkt, dat bij het bekijken van capillairen in de levende long of bij het onderzoek van histologische coupes steeds het gevaar voor kunst-producten dreigt.

Toch lijkt het bestaan van niet doorstroomde „reservecapillairen” in de long, welke met de morphologische methoden vrijwel steeds worden gevonden, haast een noodzakelijke voorwaarde om de uitermate grote reservecapaciteit van de long te verklaren. Zo kan bij arbeid de zuurstof-opname ongeveer tot 20 maal de rustwaarde stijgen. Lilienthal en zijn medewerkers (1946) hebben op grond van experimentele gegevens een goed gefundeerde berekening uitgevoerd, waaruit blijkt, dat de verhoogde zuurstofdiffusie bij arbeid niet alleen berust op een vergroting van de „gemiddelde diffusiedruk” (Bohr), maar ook op een vergroting van de diffusieconstante tot ruim 5 maal de rustwaarde bij een arbeid, waarbij de zuurstofopname ruim 12 maal de rustwaarde bedroeg. Deze grotere diffusieconstante moet op een vergroting van het actieve capillairen-oppervlak berusten. Bezieet men nu afbeeldingen van alveolen (Kilian, Schwörer en Schotsky l.c.), waarin het gehele capillairen-systeem met kleurstoffen is opgespoten, dan is het duidelijk, dat, wanneer al deze capillairen in rust reeds doorstroomd werden, zij het dan met een minimale wijde, een vergroting van hun oppervlak tot 5 maal de oorspronkelijke grootte niet goed mogelijk is. Wanneer alle capillairen in een alveole zó wijd zijn, dat zij bloedlichaampjes laten passeren, nemen zij zeer waarschijnlijk reeds meer dan 20% van het beschikbare oppervlak in beslag. Hieruit zou dus volgen, dat de genoemde vergroting van de diffusieconstante van de long bij zware arbeid alleen te verklaren is, wanneer in rust een deel der capillairen niet actief meedoet bij de zuurstofopname. Neemt men dit aan, dan nog kunnen deze reservecapillairen gelijkelijk over alle alveolen verdeeld voorkomen, óf meer of minder in groepen, behorende bij bepaalde alveolencomplexen. Eerst dan heeft het zin te spreken over het al of niet samengaan van een ongelijkmatigheid van de circulatie met die van de ventilatie. Met morphologische methoden is een dergelijke haardsgewijs verschillende doorstroming gezien, doch het is de vraag, of deze beelden als normaal mogen worden beschouwd.

Dit geldt ook voor de „physiologische atelectasen”, het eerst beschreven door Seemann (1931) als meer of minder gecollabeerde gedeelten van de long met kleine alveolen, dikke celrijke alveolairsepta en veelal lege capillairen, welke, juist wanneer geen asphyctische krampen zijn opgetreden bij de dood van het dier, als een normaal verschijnsel zouden voorkomen (Verzar en Jeker —1936). Hierin zou men dus het histologische beeld kunnen zien van een samengaan van een verminderde circulatie met een verminderde ventilatie in gedeelten van de long. Deze gebieden zijn klein: bij het konijn ongeveer 1 mm² op doorsnee. Men heeft niet kunnen aantonen, dat het resorptie-atelectasen zouden zijn. Tegenover de samengevallen alveolen ziet men vaak enkele luchthoudende. Dat het adjectief „physiologisch” op zijn plaats is, is niet zeker. Policard (1938) schrijft, voorzichtig typerend: „il semble bien que

sa réalité soit certaine". Veel is raadselachtig omtrent deze toestanden: oorzaak, duur en mechanisme van ontstaan en verdwijnen. Indien ze werkelijk fysiologisch als reservegebieden voorkomen, zou men kunnen denken aan een alternerende functie, een afwisseling van rust en activiteit in delen van de long. Biologisch gezien is deze hypothese aantrekkelijker dan het aannemen van een voortdurende inactiviteit van bepaalde gebieden, zoals bijv. Reinhardt, Kilian c.s. voor de longrand aannemen.

Ook van fysiologische zijde is getracht een verband op te sporen tussen ventilatie en circulatie in gedeelten van de long. De schakel tussen beide kan gevormd worden door mechanische factoren, zoals de invloed van de adembewegingen, de ontplooiingsgraad van het longweefsel en de intrapulmonale druk, maar ook door chemische of nerveuze regulaties, waarbij vooral de aandacht valt op het koolzuur- en zuurstofgehalte van de alveolairlucht.

De invloed van mechanische factoren is meestal onderzocht op de gehele long bij kunstmatige doorstroming (Tigerstedt—1903, Wiggers—1921, de Burgh Daly—1930). Bij inspiratie is de vaatweerstand geringer dan bij expiratie. Vooral de graad van ontplooiing schijnt hierbij van belang te zijn. Op grond hiervan is het mogelijk en zelfs waarschijnlijk, dat ook plaatselijke afwijkingen van de ontplooiingsgraad van het longweefsel gepaard gaan met locale wijzigingen van de bloedstroom. Voor de kunstmatig gecollabeerde long door pneumothorax is een vermindering van de bloedstroom herhaaldelijk geconstateerd o.a. door Dirken, Kraan, Oostinga en Woudstra (1942) (zie voor literatuur bij Törning—1933) en ook bij resorptie-atelectasen is de doorbloeding verminderd (Moore—1931). Afsluiting van een bronchus alleen, zonder collaps, heeft geen duidelijke invloed op de doorstroming (litteratuur bij Jacobaeus en Bruce—1940-a). Ook in enkele eigen experimenten met afsluiting van een bronchus (pg. 109) werd de indruk verkregen, dat voornamelijk de atelectatische collaps de oorzaak is van de verminderde circulatie in een afgesloten longgedeelte.

Of de adembeweging op zichzelf, afgezien van de hiermede gepaard gaande verandering van de ontplooiing van de long, de doorbloeding beïnvloedt, is zeer twijfelachtig. Kretz (1924) vindt een betere doorstroming bij snellere ademfrequenties. Sibul (1938) daarentegen wijt dit aan een verandering van de ademmiddenstand bij diepere adembewegingen, terwijl de frequentie zelf zonder invloed zou zijn. Moore en Cochran (1933) vinden zelfs bij een gedeeltelijke afsluiting van één long, welke de ademdpte aan die zijde 40% deed verminderen, geen verschuiving van de bloedstroom ten gunste van de andere long.

De onderzoekingen over vasomotorische longzenuwen werpen geen licht op de wijze van aanpassing van de circulatie aan de ventilatie in verschillende gedeelten van de long. Locale vaatreflexen in de long zijn in dit verband niet beschreven (wel tengevolge van mechanische prikkeling van het longoppervlak — Reinhardt, 1934). De bouw van het zenuwweefsel in de long, met zijn vele intrapulmonale ganglioncellen, lijkt overigens niet ongeschikt voor dit doel.

Bij een studie over de invloed van het alveolaire koolzuurgehalte op de

locale bloedstroom, heeft L ö h r (1924) in geïsoleerde doorstroomde kattelongen bij toevoeging van koolzuur aan de ademplucht vasoconstrictie verkregen, doch vasodilatatie, wanneer tevens een spoor adrenaline aan de doorstromingsvloeistof werd toegevoegd. Diebold (1937) vond constrictie door koolzuur na vagusdoorsnijding en Binet en Bourlière (1941) namen een verhoging van de druk in de art. pulmonalis waar. Drinker, Churchill en Ferry (1926) zagen geen invloed van koolzuur op het bloedvolume van de long, evenmin als Wearn c.s. (1934). Aangezien de positieve resultaten bij kunstmatig doorstroomde longen zijn verkregen, kan er m.i. ten aanzien van de normale reactiviteit der longvaten geen grote betekenis aan worden toegekend. Von Euler en Liljestrand (1946) zien bij katten, zowel bij spontane ademhaling als bij kunstmatige ventilatie met open thorax, door toediening van 6,5% en 20,5% koolzuur, een matige stijging van de druk in de art. pulmonalis. Het is echter niet gezegd, dat dit een direct effect op de longvaten is.

In eigen proeven (tabel 47, pg. 131) was met de spanningsmethode een gering vaatvernauwend effect van koolzuur waar te nemen, met de spirographische methode niet. Deze laatste methode vergt echter een tijdelijke onderbreking van de koolzuurademhaling gedurende de registratie en het zou dus kunnen zijn, dat het effect van koolzuur, in tegenstelling tot dat van zuurstofgebrek, snel optreedt en verdwijnt.

De onderzoeken over de invloed van het alveolaire zuurstofgehalte op de longcirculatie zijn reeds in hoofdstuk I ter sprake gekomen. Van twee zijden (von Euler en Liljestrand—1946, Motley, Cournand e.a.—1947) is in de laatste tijd de aandacht gevestigd op een stijging van de bloeddruk in de art. pulmonalis bij het ademen van mengsels met 10% zuurstof. Deze reactie heeft veel overeenkomst met die, welke in mijn proeven werd gevonden. Zij toont echter hiermede het belangrijke verschil, dat zij acuut in 2 à 4 minuten optreedt, in plaats van in de loop van 8 à 10 uren. Von Euler en Liljestrand meten de pulmonale bloeddruk bij katten en vinden bij het ademen van 10 à 11% zuurstof een stijging van 23 tot 32 cm waterdruk. Ofschoon zij het minuutvolume van de circulatie niet hebben bepaald, menen zij deze stijging niet aan een vermeerderde doorstroming doch aan een vasoconstrictie in de long te moeten toeschrijven. Hun conclusie berust op een vergelijking met de toestand bij spierarbeid, waar een aanzienlijke toename van de doorstroming nodig is voor eenzelfde bloeddrukstijging.

Deze opvatting wordt bevestigd door de proeven van Cournand c.s. bij de mens met behulp van de rechterhart-catheterisatie-techniek. Ook zij vinden bij overgang van lucht op 10% zuurstof een stijging van de druk in de art. pulmonalis van gemiddeld 13,1 tot 23 mm Hg. De bloedstroom verminderde bovendien een weinig en de auteurs berekenen, dat de weerstand in de pulmonaalcirculatie bijna 100% toeneemt. Deze veranderingen ontstaan in 2 à 4 minuten en blijven constant, zolang de proefpersoon het lage zuurstofmengsel blijft ademen (15 à 20 minuten).

Daar bij katten het effect geen invloed ondervindt van vagotomie of extirpatie van de ganglia stellata, moet volgens von Euler en Liljestrand een directe werking van het zuurstofgebrek op de longvaten in het spel

zijn. Cournand c.s. achten dit eveneens mogelijk bij hun proeven op de mens doch laten zich niet beslist hierover uit. Wel menen zij, dat de bloeddrukstijging niet kan berusten op hyperventilatie of alkalose.

De vraag of men hier met een direct lokaal effect te doen heeft dan wel met een indirecte werking van de algemene hypoxaemie op de long-circulatie, is van groot belang voor de physiologische betekenis van deze reactie. Het zou alleen mogelijk zijn, het bestaan van een directe lokale werking aan te tonen, indien alle algemene factoren konden worden uitgeschakeld. Dit is bij de proeven van de genoemde auteurs niet geschied. Weliswaar kan men door doorsnijding van zenuwen vegetatief-nerveuze vasomotorische impulsen grotendeels en misschien zelfs geheel onderscheppen, maar het humorale verband met de rest van het lichaam — men denke bijv. aan een pulmonale vasoconstrictie door hyperadrenalinaemie tengevolge van hypoxaemie — blijft bestaan.

Het is derhalve niet bewezen, dat de snel optredende weerstandsverhoging in de longcirculatie berust op een directe lokale inwerking van zuurstofgebrek. In dit verband is het wel opmerkelijk, dat de onderzoekers, die in proeven met gescheiden ventilatie van beide longen aan één kant stikstof hebben laten ademen, nooit iets van een dergelijk effect konden waarnemen. Ook in onze eigen proeven zijn hiervoor geen aanwijzingen te vinden. Een lokaal effect zou immers ook in één long moeten optreden. De daling van de arteriële zuurstofverzadiging bij eenzijdige stikstofademhaling is volgens Hess (1912), Moore en Cochran (1932) en Jacobaeus en Bruce (1940—b) in overeenstemming met een normale verdeling van de bloedstroom over beide longen (zie hoofdstuk 1). Een eenzijdige vasoconstrictie is in dit geval niet aantoonbaar. Wel vestigen de laatstgenoemde onderzoekers de aandacht op het feit, dat de berekening van de doorstromingsverhouding uit de arteriële verzadiging niet nauwkeurig genoeg is. Ook in de eigen proeven deed zich deze moeilijkheid voor; maar, wanneer rekening gehouden wordt met alle factoren (o.a. alveolaire koolzuurspanning, opgeloste zuurstof), kan men toch waarschijnlijk maken, dat de verzadiging bij een acuut optredende eenzijdige vasoconstrictie niet zo ver zou moeten dalen, als in feite het geval is. Mijns inziens moet daarom de pulmonale vasoconstrictie, gevonden door von Euler en Liljestrand en door Cournand c.s., beschouwd worden als het gevolg van een algemene hypoxaemie en niet als een direct lokaal effect van hypoxie op de longvaten.

In onze eigen proeven hebben wij een algemene hypoxaemie reeds in het begin van het onderzoek als een ongewenste complicatie leren beschouwen en dit was de reden tot de ontwikkeling van de spanningsmethode en de spirographische methode.

Von Euler en Liljestrand achten de door hen gevonden reactie van belang voor de regeling van de bloedstroom in gedeelten van de long naar gelang van de ventilatie. Indien echter de acuut optredende weerstandsverhoging in de pulmonaalcirculatie niet op een lokale inwerking van lage zuurstofspanningen berust, kan men hieraan geen betekenis toekennen als een mechanisme ter aanpassing van de bloedstroom in gedeelten van de long aan de ter plaatse bestaande ventilatie.

Op grond van ons eigen onderzoek is het daarentegen wel mogelijk verband te leggen tussen een ongelijkmatige ventilatie en circulatie, in die zin, dat de locale alveolaire zuurstofspanningen de verdeling van de bloedstroom door de long beheersen. Door toepassing van de trachea-diviseur kan zonder ingrijpende maatregelen een inzicht in de longcirculatie bij het levende, spontaan ademende dier worden verkregen. Een hypoxaemie, met zijn complicaties op het gebied van de circulatie, kan worden vermeden. Doordat de functie van de éne long met die van de andere wordt vergeleken, worden diverse factoren, die op beide longen gelijktijdig inwerken, zoals bloeddruk- en ventilatieveranderingen, grotendeels geëlimineerd. Op deze wijze kon aangetoond worden, dat de langzaam optredende weerstandsverhoging in de vaten van één long tengevolge van eenzijdige stikstofademhaling op een locale inwerking van de lage zuurstofspanning berust (pg. 95).

Verondersteld wordt bij de volgende bespreking, dat deze reactie niet slechts in een gehele long maar ook in gedeelten daarvan kan optreden. Vanwege de technische moeilijkheden van een aparte ventilatie van een longkwab, is echter niet getracht, dit rechtstreeks aan te tonen.

Indien in een deel van de long de ventilatie onvoldoende wordt ten opzichte van de circulatie, zal hierin de alveolaire zuurstofspanning verminderen. Hierdoor echter zal na verloop van tijd ook de circulatie afnemen, waardoor deze vermindering van de alveolaire zuurstofspanning weer ten dele ongedaan gemaakt wordt. Het is duidelijk, dat deze aanpassing niet kan leiden tot een volledige homogeniteit van de alveolairlucht, niet alleen vanwege de traagheid der vaatreactie in vergelijking met de snelheid van wisselingen in de ventilatie, maar ook, omdat juist de daling van de alveolaire zuurstofspanning de prikkel vormt tot de adaptieve circulatievermindering. Wel kan men afleiden, dat de inhomogeniteit van de alveolairlucht, veroorzaakt door een ongelijkmatige ventilatie, op deze wijze minder uitgesproken zal worden. In welke mate dit geschiedt, hangt af van de gevoeligheid der vaten voor geringe graden van zuurstofgebrek. Dat deze gevoeligheid vrij groot is, blijkt uit de waarden van tabel 27, waarbij een alveolair zuurstofgehalte van 13% een vermindering van de circulatie in de stikstoflong van $\pm 52\%$ tot $\pm 45\%$ van de totale longdoorstroming veroorzaakt. Verder moet gewezen worden op het feit, dat volgens onze experimenten een sterker lokaal zuurstofgebrek gepaard blijkt te gaan met een verdere vermindering van de doorstroming.

Het nut, dat een dergelijke regulatie voor de zuurstofvoorziening zal hebben, is tweeledig: in de eerste plaats stroomt minder bloed door de slecht geventileerde longdelen, waarin een lagere zuurstofspanning heerst, en ten tweede wordt deze zuurstofspanning gedeeltelijk gecorrigeerd. Ondanks een zeer ongelijkmatige ventilatie kan op deze wijze een onderverzadiging van het arteriële bloed vermeden worden. Bij eenzijdige stikstofademhaling is dit effect zeer duidelijk (pg. 61 e.v.).

Quantitatieve gegevens over de graad van ongelijkmatigheid der normale ventilatie zijn schaars. Rauwerda (1946) berekent, dat bij de mens tijdens een normale inspiratie (500 cc zuurstof) de expansie van een deel van de longen minstens 2 maal zo groot kan zijn als die van een ander

deel. Deze berekening berust op een vergelijking van twee ademproeven met gefractioneerde alveolairluchtbepalingen, welke op verschillende dagen zijn verricht. Ofschoon hierdoor aan de eis tot gelijkvormigheid der ventilatie niet met zekerheid is voldaan, geeft een dergelijke uitkomst te denken, vooral omdat het hier minima betreft en de werkelijke verschillen in ventilatie tussen verschillende longgedeelten belangrijk groter zouden kunnen zijn. Ook het feit, dat Dirken (1937) bij overgang van lucht- op zuurstofademhaling een langzame stijging van de arteriële zuurstofverzadiging vond, ofschoon het zuurstofgehalte der alveolairlucht snel steeg, wijst op het bestaan van zeer slecht geventileerde gedeelten in de long bij de mens. Een recente bevestiging van deze proeven geven Fowler en Comroe (1947).

Bepaalde toestanden gaan gepaard met een sterkere ongelijkmatigheid der ventilatie, zoals de oppervlakkige ademhaling en de liggende houding. Bovendien treedt bij een laag zuurstofgehalte van de alveolairlucht een ongelijkmatigheid door zijn gevolgen sterker op de voorgrond (Haldane—1935). In dit verband is de volgende waarneming van Haldane interessant (*Respiration* pg. 287). Hij sloot zich op in een luchtdichte kamer gedurende 56 uren, waarbij het zuurstofgehalte daalde tot beneden 10%. Het met de ademhaling afgegeven koolzuur werd geabsorbeerd. Desondanks waren er geen verschijnselen van anoxaemie en geen cyanose. Een laboratoriumbediende, die na afloop samen met Haldane de kamer betrad, collabeerde en moest haastig naar buiten getrokken worden!

Haldane verklaart deze „acclimatisatie” door de ontwikkeling van een zuurstofsecretie en door een verandering van de bloedreactie. Het is m.i. wenselijk om ook rekening te houden met de mogelijkheid, dat bij Haldane zelf de gelegenheid bestond voor een langzame aanpassing van de circulatie, zó, dat de best geventileerde gedeelten het sterkst doorbloed werden en de effectieve alveolaire zuurstofspanning slechts weinig lager was dan die van de kamerlucht. Bij de bediende zouden deze gunstige condities niet snel genoeg kunnen optreden. Misschien is het mogelijk om het langzame ontstaan van een dergelijke aanpassing van de bloedstroom in verschillende delen van de long aan de locale ventilatie in verband te brengen met de acclimatisatie voor lage zuurstofspanningen. Zeker is echter, dat hierbij ook velerlei andere factoren een zeer belangrijke rol spelen (Barcroft—1925).

Het is duidelijk, dat bij een groot onderscheid in de ventilatie van verschillende longgedeelten een aanpassing van de circulatie, tot een verbetering van de arteriële verzadiging leidt en tevens de economie van de adembeweging bevordert. Deze regulatie maakt immers een goede ventilatie van alle longdelen, welke alleen bij een aanzienlijk diepere ademhaling bereikt kan worden, onnodig.

Men kan zich voorstellen, dat bij arbeid of bij andere toestanden met een vergroot minuutvolume van de circulatie en een verhoging van de druk in de art. pulmonalis, de doorstroming van de long gelijkmatiger wordt, doordat hierbij de verschillen in vaattonus minder tot hun recht komen. Wanneer men de druk in een vat maar hoog genoeg maakt, wordt tenslotte iedere constrictie overwonnen. Tevens treedt bij arbeid een

hyperventilatie en daarmee ook een gelijkmatiger ventilatie van de long op. Zo kan men zich voorstellen, dat de oorspronkelijk slecht geventileerde en doorstroomde longgedeelten, welke in rust een zekere reserve vormen, in functie treden bij een verhoging van de gestelde eisen.

Merkwaardig is de lange tijdsduur (8 à 10 uren), nodig voor een volledige ontwikkeling van de beschreven regulatie. Misschien is in dezen de aard en de levenswijze van het gebruikte proefdier van belang. Wil men een algemene betekenis aan de gevonden reactie toekennen, dan moet men van de veronderstelling uitgaan, dat deze niet uitsluitend bij konijnen optreedt, doch ook, zij het misschien op enigszins andere wijze, bij andere dieren en bij de mens. Wellicht kunnen variaties in gevoeligheid en in latentie van het effect bij verschillende diersoorten optreden. Ook is het mogelijk, dat bij andere dieren een locale regeling van de ventilatie, bijv. door contractie van bronchiolen of van het gladde spierweefsel van de alveolengangen meer op de voorgrond zou treden. Bij konijnen echter was geen verandering van de ventilatie, veroorzaakt door locale inwerking van een lage zuurstofspanning op het longweefsel, aantoonbaar. In verband hiermede lijkt het gewenst ook bij andere proefdieren soortgelijke proeven te verrichten.

Een ander probleem, dat alleen even aangeduid kan worden in verband met de ongelijkmatige functie van verschillende longgedeelten, vormt de stofwisseling van de long. Mogelijk bestaat ook hier enig verband met locale variaties in de bloedstroom.

C. Pathologische betekenis.

In pathologische omstandigheden kunnen in sterkere mate dan normaal, lage zuurstofspanningen plaatselijk in de long voorkomen. Men behoeft hier slechts te denken aan het voorkomen van atelectasen, pneumothorax en ontstekingsprocessen, dus in het algemeen aan toestanden, waarbij de ventilatie is gestoord of opgeheven of waarbij plaatselijk een verhoging van het zuurstofverbruik van het weefsel optreedt. Dan zijn er echter ook vaak allerlei complicerende factoren, die veranderingen der circulatie kunnen veroorzaken.

Zo bestaat er bij atelectase, bijv. na afsluiting van een bronchus en bij een pneumothoraxlong een belangrijke mechanische invloed van de longcollaps op de circulatie (pg. 104). Een vermindering van de doorstroming bij deze toestanden wordt door talrijke onderzoekers beschreven (Hess—1912, Weiss 1926, Andrus—1925, Moore—1931, Moore en Cochran—1932, Sakurai—1934, Kurusu c.s.—1938, Jabobaeus en Bruce—1940—a, Kuma—1925, Le Blanc—1922, Liebermeister—1934, Fine en Drinker—1931, Berggren—1942).

Zelf heb ik enkele proeven uitgevoerd, waarbij tijdens zuurstofademhaling een laminariapropje, gemonteerd op een koperdraad, in een bronchus werd gebracht. Aangezien het door de gezwollen prop afgesloten longgedeelte gevuld was met zuurstof, kon een zeer snel optredende resorptie-atelectase verwacht worden. Volgens Coryllos en Birnbaum (1929) duurt de volledige resorptie van zuurstof in een opgeblazen en daarna afgesloten long 15 minuten (pg. 60). Ongeveer 5 à 10 minuten na de

bronchusafsluiting was de zuurstofspanning van het arteriële bloed duidelijk verminderd, om in de volgende 10 minuten weer te stijgen tot ongeveer halverwege de oorspronkelijke waarde. Zo werd bij een konijn met een arteriële zuurstofspanning van 338 mm Hg bij dubbelzijdige ademhaling van 68% zuurstof door het inbrengen van een laminariaprop een atelectase van de hartkwab teweeggebracht om 19.35 uur. Na 10 minuten was een daling tot 287 mm Hg ingetreden, waarna om 19.56 uur 310 mm Hg werd gemeten. Dezelfde spanning bestond 1½ uur later nog.

Dit snelle gedeeltelijke herstel van de arteriële zuurstofspanning ontstaat in hetzelfde tijdsbestek, waarin vermoedelijk de collaps zich ontwikkelt en berust dus waarschijnlijk op een vermindering van de bloedstroom in de atelectatische kwab door mechanische factoren.

De invloed van een langzame vasoconstrictie door de lage zuurstofspanning in de atelectatische kwab, overeenkomend met het proces, dat zich in de vroeger vermelde proeven in de loop van uren ontwikkelt, is hierbij niet aantoonbaar. Het snel optredende effect van de collaps, dat aan mechanische factoren kan worden toegeschreven, overweegt.

Terloops kan worden opgemerkt, dat deze proeven met bronchusafsluiting door laminariapropjes een aardige bevestiging opleverden van het bestaan ener collaterale ventilatie (van Allen—1930), onlangs door Baarsma (1943) in dit laboratorium op andere wijze onderzocht. In bovengenoemde proef was eerst een propje in de linkerbronchiaalboom gebracht. De afsluiting bleek bij sectie gelocaliseerd een eindwegs in de linker onderkwabsbronchus, nadat deze reeds 4 à 5 kleinere zijtakken aan de linker onderkwab had afgegeven. Het met deze takken corresponderende parenchym was natuurlijk normaal luchthoudend, doch ook het overige afgesloten gedeelte van de linker onderkwab vertoonde, behalve een iets diepere rose tint aan de oppervlakte, macroscopisch niets abnormaals.

Alleen een zeer klein segment lateraal vóór aan de diaphragmale rand van de long, op de plaats dus, welke het verst van de normale longgedeelten was verwijderd, was volledig atelectatisch geworden. De hartkwab echter, waarvan de gehele toevoerende bronchus op een later tijdstip was afgesloten, vertoonde een complete atelectase. Ook Baarsma vindt bij het konijn alleen collaterale ventilatie tussen gedeelten van een kwab en niet tussen kwabben onderling, behalve wanneer deze door een weefselbrug van longparenchym samenhangen.

Een resorptie-atelectase van het afgesloten deel kan dus voorkomen worden door toevoer van lucht uit normaal geventileerde delen van het parenchym via collaterale wegen. Over de ventilatie van deze gebieden zijn op grond van het bovenstaande geen conclusies te trekken en wat de circulatie betreft, wijst de kleur op een grotere bloedvulling.

In een andere proef echter, waarbij na afsluiting van de rechter onderkwabsbronchus een collaterale ventilatie van de rechter onderkwab optrad via weefselbruggen met de rechter midden- en -bovenkwab (zelfs atelectase van een hele kwab kan blijkbaar op deze wijze worden voorkomen), werd in tegendeel een iets blekere kleur van de onderkwab waargenomen na een 10-urige afsluiting.

Hoe is nu, blijkens gegevens omtrent de arteriële zuurstofspanning, de

bloedstroom in deze collateraal geventileerde gebieden? Men kan verwachten, dat het mechanische effect, dat bij collaps optreedt, zal ontbreken. In de eerste proef met collaterale ventilatie van een deel der linker onderkwab werden enigszins onregelmatige waarden gevonden. De arteriële zuurstofspanning stabiliseerde zich 40 minuten na de afsluiting op een niveau van 340 mm Hg, welke waarde $2\frac{1}{2}$ uur later nog bestond (338 mm Hg). Dit vertegenwoordigde een daling ten opzichte van de oorspronkelijke waarde van ongeveer 30 mm Hg. In deze korte periode was geen aanduiding van een terugkeer tot een hogere spanning te vinden. In de proef met collaterale ventilatie van de rechter onderkwab waren de uitkomsten regelmatiger. De arteriële zuurstofspanning bij dubbelzijdige ademhaling van 60% zuurstof bedroeg aanvankelijk gemiddeld 322 mm Hg, welke waarde na de afsluiting (13.53 uur), onder tijdelijke zuurstofademhaling, langzaam daalde tot een laagste waarde van 197 mm Hg (14.26 uur). Daarna trad een zeer geleidelijk herstel op: 224 mm (14.43 uur), 244 mm (18.50), 266 mm (21.22) en 278 mm Hg (23.29 uur).

Het feit, dat door de slechte collaterale ventilatie van de rechter onderkwab de arteriële zuurstofspanning daalt van 322 tot 197 mm Hg, wijst op een menging met betrekkelijk zuurstofarm bloed uit deze kwab. De zuurstofspanning van dit bloed moet vrij zeker beneden 100 mm Hg geweest zijn. De vraag doet zich nu voor, of ook de alveolaire zuurstofspanning in de rechter onderkwab zo laag geweest is, ondanks collaterale ventilatie uit gebieden met een hoog alveolair zuurstofgehalte van 55%, óf dat deze lage arteriële spanning veroorzaakt wordt door kortsluitingen in de pulmonaalcirculatie van deze kwab, waarlangs bloed van onveranderde veneuze samenstelling kan passeren. In het eerste geval zou de collaterale ventilatie hier weinig effectief geweest moeten zijn, hetgeen niet te verwonderen is, daar slechts enkele relatief smalle weefselbruggen moesten zorgen voor de collaterale ventilatie van een gehele onderkwab. Baarsma vermeldt, dat de collaterale ventilatie langs een dergelijke weefselbrug slechts ongeveer 3% van de normale ventilatie vertegenwoordigt. Bij afsluiting van een deel van een kwab is het contact met het omringende longweefsel veel groter en de collaterale ventilatie bedraagt in dat geval volgens Baarsma gemiddeld 40% van de normale. Het is dus te verwachten, dat in onze proef de collaterale ventilatie onvoldoende geweest is om ook maar een normale alveolaire zuurstofspanning in de afgesloten kwab te onderhouden, doch voldoende om atelectase te voorkomen.

Het volgende argument is nog voor deze zienswijze aan te voeren. Het herstel van de zuurstofspanning van 197 mm Hg tot 278 mm Hg in 9 uren, vertoont een grote gelijkenis met het herstel, dat bij eenzijdige stikstofademhaling wordt gezien. De verleiding is groot om beide processen aan eenzelfde oorzakelijke factor toe te schrijven: de daling van de zuurstofspanning ter plaatse en de circulatievermindering als gevolg hiervan. Ook de blekere kleur van de onderkwab na afloop van de proef doet hieraan denken. Het bestaan van arterio-veneuze kortsluitingen als oorzaak van de lagere arteriële zuurstofspanning wordt hierdoor minder waarschijnlijk. Ofschoon deze enkele proeven geen definitieve conclusies toelaten, geven zij toch een beeld van de mogelijkheden, welke de be-

paling van de zuurstofspanning verschaft en van de rol, welke de reactie der longvaten op lokaal zuurstofgebrek in dit verband zou kunnen spelen.

Bij mensen zijn door mij geen onderzoeken verricht. De mogelijkheid hiertoe levert de door Björkman (1934) beschreven bronchospirometrische methode, doch slechts voor een proef van 10 à 15 minuten. Met deze methode, welke vrijwel overeenkomt met onze spirographische methode, zijn door Jabobaeus en Bruce (1940—b) experimentele onderzoeken bij de mens verricht (pg. 17) en door Björkman zelf bronchospirometrische gegevens over een groot aantal normale mensen en patienten verzameld. Soortgelijke methoden zijn toegepast door Bezanson en medewerkers (1936), die evenwel niet gelijktijdig de functie van de afzonderlijke longen bepalen en door Leiner, Pinner en Zavod (1940) en Gebauer (1939), die het gebruik van flexibele rubberkatheters invoerden met 2 kanalen voor de ventilatie van linker- en rechterlong. Hierdoor is een ietwat langduriger observatie onder redelijk normale condities mogelijk geworden. Ook Whitehead (1942) en Wright (1942) met hun medewerkers hebben van deze katheters voor het onderzoek van de longfunctie gebruik gemaakt.

De gevallen, welke het meest voor een discussie in aanmerking komen, zijn die, waarbij de ventilatie van één der longen is verminderd, doch zo weinig mogelijk andere veranderingen, zoals een gedeeltelijke collaps van dezelfde long, zijn opgetreden. Een verminderde ventilatie zal op zichzelf een daling van de alveolaire zuurstofspanning veroorzaken, met de gevolgen van dien voor de longcirculatie. De geringere ademexcursies als zodanig beïnvloeden de longcirculatie slechts weinig, zolang niet tevens een verandering van de ademmiddenstand optreedt (Sibul l.c.). Andere mechanische factoren echter, zoals een gedeeltelijke longcollaps of een verandering van de elastische en visceuze eigenschappen van het longweefsel zijn niet onverschillig voor de longcirculatie.

De resultaten van bronchospirographisch onderzoek bij patienten, weergegeven in de litteratuur, bieden helaas geen enkel voorbeeld van een zuivere eenzijdige hypoventilatie. Steeds vindt men deze gecombineerd met röntgenologische afwijkingen, zoals bijv. een verminderd luchtgehalte van de long of een verschuiving van het mediastinum, veroorzaakt door pleurale processen. In sommige gevallen echter bestaan er aanwijzingen voor een verband tussen circulatie en alveolaire zuurstofspanning. Geval nr. 39 van Björkman (1934) en nr. 1, 3 en 4 van Bruce (1946) illustreren dit.

Geval 39 is van een man van 47 jaar, die op 7-jarige leeftijd was geopereerd voor een empyeem van de rechter pleuraholte. Röntgenologisch vertoonde het longparenchym geen afwijkingen. Wel was er rechts een smalle pleurale schaduw en oblitteratie van de sinus phrenico-costalis. De rechter thoraxhelft was verkleind; de borstomvang was links 46,5 cm en rechts 43 cm. Bronchographisch bestond een vernauwing van bronchi van de rechter onderkwab zonder bronchiectasiën. De diagnose luidde: stricturae multiples bronchorum pulmonis dextrae + status post empyema pleurae dextrae.

Geval 1 (Bruce) is een vrouw, die van haar 17e jaar af gedurende 4 jaren een pneumothoraxbehandeling heeft ondergaan wegens een

caverne in de linkerbovenkwab. Deze behandeling verliep zonder complicaties en zonder exsudaat. Een jaar er na, zijn in beide longtoppen vlekkelijke schaduwen aanwezig en rechts een carverne. De basale delen van de linkerlong zijn minder luchthoudend dan de rest.

Geval 3, een vrouw van 40 jaren, is eveneens onderzocht een jaar na afloop van een pneumothoraxbehandeling van 3 jaren, wegens een caverne in de linkerbovenkwab. Hierbij trad enige exsudatie op. Thans bestaan afwijkingen in beide longen. Het mediastinum is iets naar links vertrokken en er is een pleurale schaduw bij de linker longtop van 1 cm breedte.

Geval 4, een vrouw van 34 jaar, was ziek geworden op 17-jarige leeftijd en óntving op haar 27e jaar een pneumothorax wegens progressieve tuberculeuze veranderingen van de linkerlong. Na 3 jaar volgde re-expansie met exsudatie. Thans verminderde beweeglijkheid van het linker diaphragma, afwijking van hart en mediastinum naar links en een pleurale marginale schaduw links, die bij de top aangroeit tot 1 cm breedte.

De volgende waarden voor het aandeel van de rechter en linker long in zuurstofopname en ventilatie werden gevonden (tabel 37).

TABEL 37.

	zuurstofopname in %		ventilatie in %	
	R	L	R	L
Nr. 39	32,7	67,3	42,4	57,6
„ 1	72	28	60	40
„ 3	71	29	57	43
„ 4	75	25	62	38

Het aandeel van de slechtste long in de circulatie, gemeten als zuurstofopname, is steeds veel geringer dan dat in de ventilatie. M.a.w. bij hypoventilatie is hier de hypo-circulatie nog sterker uitgesproken. Het is mogelijk, dat de verhoudingsgetallen voor de ventilatie een verkeerde indruk geven omtrent de effectieve ventilatie van beide longen. Waarschijnlijk is bij verklevingen en verdikkingen van de pleura niet alleen het volume van de ademlucht verminderd, maar ook de ventilatie in sterkere mate ongelijkmatig en weinig efficiënt.

Moeten wij nu de abnormaal lage zuurstofopname en de slechte circulatie in de onvolwaardige long toeschrijven aan zuiver mechanische factoren of aan een lage alveolaire zuurstofspanning? De ongunstige invloed van een starre pleura en van een verminderd longvolume op de longcirculatie valt niet te ontkennen, nog afgezien van andere interstitiële veranderingen in het longweefsel, welke na een pneumothoraxbehandeling met complicaties kunnen optreden (Lindblom—1926). Wanneer wij dan ook op de mogelijke invloed van een vaatvernauwing door lage alveolaire zuurstofspanningen in dezen willen wijzen, is dat niet om het belang van eerstgenoemde factoren te verkleinen. Voor de beoordeling echter van de functionele capaciteit van één long kan het zijn nut hebben te weten, dat wellicht een deel van de veranderingen reversibel is. In bovenstaande voorbeelden althans schijnen de mechanische factoren alléén onvoldoende,

om aan hen een zo sterke vermindering van de zuurstofopname toe te schrijven. Met zekerheid valt hierover echter niets te zeggen.

Merkwaardig is, dat het in de kliniek bij bronchospirographisch onderzoek juist de pleurale processen blijken te zijn, welke, veel meer dan zuiver parenchymateuze aandoeningen, een sterke vermindering, vooral van de zuurstofopname van de zieke long, veroorzaken (Leiner, Pinner en Zavod—1942). Ook dit zou er op kunnen wijzen, dat niet zo zeer de interstitiële veranderingen in het longparenchym van belang zijn, maar dat juist aan de onvoldoende of inefficiënte ventilatie, tengevolge van het pleurale proces een belangrijke rol toekomt als oorzaak, voor de beperking van de circulatie in de zieke long.

HOOFDSTUK V

Het mechanisme van de werking van een lage alveolaire zuurstofspanning op de longvaten

Inleiding.

In het voorgaande werd de conclusie bereikt, dat de gevonden reactie bestaat uit een vaatvernauwing in de stikstoflong. Deze vaatreactie bleek een zuiver plaatselijke oorzaak te hebben: de lage zuurstofspanning in het longweefsel. Dit wil echter niet zeggen, dat de keten van processen tussen oorzaak en uiteindelijk effect zich eveneens ter plaatse ontrolt. Men kan bijv. denken aan een reflex met een reflexcentrum, gelegen buiten de long.

Dat zich inderdaad intermediaire processen afspelen, volgt wel uit de lange latentie van het effect. Dit zou geen 8 à 10 uren voor zijn volledige ontwikkeling nodig hebben, wanneer de lage zuurstofspanning rechtstreeks prikkelend werkte. Evenmin is dan in te zien, waarom het verdwijnen van het effect bij verhoging van het alveolaire zuurstofgehalte 4 à 5 uren in beslag neemt.

Bij het te beschrijven onderzoek, dat tot doel had de aard van deze intermediaire processen op te sporen, is niet in de eerste plaats aandacht geschonken aan de vraag, of de vaatvernauwing op een contractie van glad spierweefsel dan wel op een zwelling van de vaatwand door oedeem beruiste. Dat deze laatste ontstaanswijze weinig in aanmerking komt, zal later nog worden toegelicht (pg. 158). Het behoeft daarom niet te verwonderen, dat hoofdzakelijk de mogelijkheden voor het ontstaan van een contractie van gladde spieren de gang van het onderzoek hebben bepaald.

Een dergelijke spiercontractie — of een oedeem — kan zowel langs nerveuze als langs humorale weg tot stand komen. In het eerste geval zou de lage zuurstofspanning direct of indirect chemoreceptoren in de long moeten prikkelen en een reflex moeten teweegbrengen, welke tot een vaatvernauwing leidt. Tegen een directe prikkeling van receptoren door hypoxie pleiten reeds aanstonds de bovengenoemde zeer lange latentie van het effect en het lange voortduren hiervan na het verdwijnen van de oorzaak. Juist het langzame verloop van de reactie wijst op een indirecte prikkeling hetzij van nerveuze receptoren, hetzij van de spieren zelf. Hierbij wordt dus verondersteld, dat een chemische stof in het longweefsel zou worden gevormd onder invloed van de heersende lage zuurstofspanning.

De invloed van een eventuele reflex is onderzocht in een aantal proeven met doorsnijding en gedeeltelijk ook met degeneratie van vasomotorische longzenuwen. Enige betekenis van deze zenuwen voor de beschreven reactie kon op deze wijze niet worden aangetoond. Andere experimenten werden gewijd aan het zoeken naar een stof, die het gladde spierweefsel in de stikstoflong tot contractie zou kunnen brengen. Deze 'moeten worden beschouwd als een verkennen van het terrein. Een systematische biochemische analyse van extracten van de stikstoflong werd geacht buiten het kader van dit proefschrift te vallen. Slechts van verschillende

bekende vaso-actieve stoffen is daarom nagegaan, of zij bij de beschreven reactie betrokken konden zijn. Hierbij is vooral aandacht besteed aan het histamine — een stof, waarvan in dit verband een betekenis verwacht mocht worden op grond van verschillende gegevens uit de literatuur.

Nerveuze invloeden.

A. Anatomie der vasomotorische longinnervatie.

Een overzicht van de anatomie van het vegetatieve zenuwstelsel van de long is gewenst voor de beoordeling van proeven, waarin door middel van zenuwdoorsnijding getracht wordt vasomotorische impulsen te onderscheppen. De kennis van de bouw van het intrapulmonale zenuwweefsel kan van belang zijn in verband met de mogelijkheid van intrapulmonale autonome reflexen. Het volgende is in grote trekken over de zenuwvoorziening van de long bekend (zie o.a. Braeucker—1926, Dijkstra—1938).

Takjes van de n. vagus en vanuit de bovenste thoracale sympathische ganglia monden uit in de plexus pulmonalis anterior en posterior, voor en achter de bifurcatie. De sympathische vezels zouden voornamelijk afkomstig zijn uit de ganglia C VIII tot Th IV van de grensstreng. De lagere thoracale ganglia zijn waarschijnlijk van ondergeschikt belang. Wel vermeldt Ken Kure (1933), dat bij elektrische prikkeling van het ruggemerg, juist tussen Th IV en Th VIII, een effect op de longvaten optreedt. Het is niet uitgesloten, dat ook in de n. vagus sympathische vezels voorkomen, afkomstig uit het ggl. cervicale superius. Men moet hierbij rekening houden met de verschillende bouw van halsvagus en -sympathicus bij verschillende diersoorten. Bij een vagotomie, craniaal van de oorsprong van de n. recurrens, zou men evenwel volgens Dijkstra weinig vrees behoeven te koesteren voor een doorsnijding van sympathische vezels, die het longweefsel verzorgen.

Vanuit de plexus pulmonalis lopen zenuwvezels met de bronchi mede naar het longweefsel. Morphologisch laat zich dan niet meer uitmaken, welke vezels van sympathische en welke van parasymphatische oorsprong zijn. Wel kan men mergloze van merghoudende vezels onderscheiden. Vele merghoudende vezels moeten als afferente vagusvezels beschouwd worden. Andere merghoudende vezels eindigen als pericellulaire netwerken in de intrapulmonale ganglia. Dit zijn efferente praeganglionaire vezels, afkomstig uit de n. vagus. Zij degenereren bijna alle na homolaterale vagotomie, zoals Larsell en Mason (1921) bij konijnen konden aantonen. Uiteinden van praeganglionaire vezels van spinale oorsprong zijn in de long niet met zekerheid aangetoond. Toch wordt aangegeven (zie Dijkstra), dat niet alle sympathische vezels voor de long in de grensstreng worden onderbroken. De mergloze postganglionaire vezels zijn afkomstig van de grensstreng en van intrapulmonale ganglioncellen.

In het verloop van de zenuwbanen, welke vanaf de hilus langs de bronchi de long binnendringen, liggen talrijke grotere en kleinere ganglia, waarin een deel van de vezels wordt onderbroken. Volgens Larsell en Dow (1933) komen bij de mens ganglioncellen nog voor tot aan

het proximale einde van de bronchi van de 3e orde. Behoren deze ganglioncellen tot het parasympathische of ook tot het sympathische efferente systeem? In de eerste plaats moet aan synapsen, behorend bij de praeganglionaire efferente vagusvezels gedacht worden. Aangezien echter waarschijnlijk niet alle vezels van sympathische oorsprong in de grensstreng worden onderbroken, kan een deel dezer cellen ook tot het sympathische systeem behoren.

Tinel (1937) beschouwt de meest peripheer gelegen ganglioncellen met hun vertakkingen als een lokaal autonoom apparaat, dat in verbinding staat met postganglionaire parasympathische en sympathische vezels. Dit komt wellicht overeen met wat Boeke (1943) de efferente sympathische grondplexus noemt: „am Ende der nervösen Bahn des sympathischen Grundplexus findet man die interstitiellen Elemente, in syncytialem Verbände auch mit dem Scheidenplasmodium der zuführenden Nervenbahnen". Ook Dijkstra spreekt van nerveuze multipolaire „eindcellen", voorkomend in de bronchiën en het longparenchym, welke identiek zouden zijn met de interstitiële cellen (Cajal), zoals deze in andere organen zijn beschreven. Hiermede hangt samen het feit, dat er morphologisch geen aanleiding schijnt te bestaan om onderscheid te maken tussen aparte bronchomotorische, vasomotorische en secretorische zenuwen. Dijkstra geeft afbeeldingen, waarin uitlopers van één interstitiële cel bronchiaal-spiers of -klieren en tevens capillairen verzorgen. Volgens hem is het dus beter om van een algemene efferente vaso-secretorisch-motorische zenuwbaan te spreken.

Over de zenuwvoorziening van de longvaten schrijft Larsell (1921) het volgende. Bij het konijn lopen relatief grote zenuwtakjes mee met de grotere vertakkingen van de art. pulmonalis. Dit zijn waarschijnlijk postganglionaire sympathische vezels uit de bovenste thoracale ganglia. Zij vertakken zich en eindigen in de media. Volgens Dijkstra bereiken deze uitlopers nooit de intima van het vat. Bij de fijnere arteriën worden de zenuwbundeltjes kleiner en ook bij de capillairen komen enkele zenuwvezeltjes voor. De venen worden op dezelfde wijze als de arteriën, doch in mindere mate, met zenuwen voorzien (Larsell). Dijkstra geeft een afbeelding van de capillair-innervatie, waarin de uitlopers van één interstitiële „eindcel" doordringen in de wand van twee nabijgelegen capillairen.

Operatieve ingrepen kunnen alleen de extrapulmonale zenuwen treffen. Bij vagusdoorsnijding degenereren de afferente vezels, alsmede de praeganglionaire efferente vagusvezels. De postganglionaire vezels, afkomstig van intrapulmonale ganglioncellen blijven intact. Bij extirpatie van de bovenste thoracale sympathische ganglia zullen de efferente sympathische vezels degenereren. Alleen eventuele postganglionaire sympathische vezels afkomstig van intrapulmonale ganglioncellen blijven gespaard. Over het voorkomen van afferente vezels, welke via de grensstreng het ruggemerg bereiken zal aanstonds nog sprake zijn. Of het periphere „lokaal autonome apparaat", bestaande uit interstitiële cellen, door de genoemde ingrepen zal worden beïnvloed, is niet met zekerheid bekend. Volgens Nauta en

Nelemans blijft in de kikvorsting na doorsnijding van de zenuwen het interstitiële netwerk ook na 8 weken volkomen intact.

Uit dit alles blijkt, dat het niet mogelijk is om met behulp van operatieve ingrepen de long geheel en al te denerveren. Wel kan men hierdoor het nerveuze verband van de long met de rest van het organisme grotendeels opheffen en reflexen, verlopend langs extrapulmonale zenuwen, uitschakelen. De talrijke intrapulmonale ganglioncellen echter wijzen op gecompliceerde innervatieverhoudingen en laten de mogelijkheid open voor het bestaan van een zekere autonomie. Met het voorkomen van intrapulmonale reflexen of axon-reflexen moet daarom rekening worden gehouden.

Ook is het mogelijk, dat locale humorale veranderingen van het weefselmilieu niet rechtstreeks de effector-organen beïnvloeden, doch indirect via een lokaal autonoom apparaat, bestaande uit interstitiële cellen (Nelemans—1947). Wanneer dus extrapulmonale zenuwdoorsnijdingen weinig of geen invloed hebben op de door lokaal zuurstofgebrek veroorzaakte vernauwing der longvaten, dan wil dit nog niet zeggen, dat het intrapulmonale zenuwweefsel hierbij geen rol speelt. Een onderscheid in dezen zou alleen gemaakt kunnen worden, wanneer het mogelijk was om bijv. met pharmacologische middelen de invloed van het intrapulmonale zenuwweefsel geheel uit te schakelen, zonder hiermede de reactiviteit van de vaatwand voor directe prikkels te wijzigen.

Voor het bestaan van zenuwvezels, welke via de achterwortels de long binnendringen, zijn niet zozeer morphologische als wel physiologische argumenten naar voren gebracht (Ungar, Grossiord, Brincourt—1936). Deze vezels zouden bij de hond afkomstig zijn van de segmenten Th I tot Th VII en gedeeltelijk ook van C IV tot C VII. Deze laatste vezels zouden een eindweegs met de n. phrenicus meelopen en via een anastomose met het ggl. stellatum de plexus pulmonalis bereiken. Ungar c.s. vonden namelijk, dat faradische prikkeling van de periphere phrenicusstomp of van de periphere einden van de cervicale en thoracale achterwortels een bloeddrukdaling in de rechter ventrikel kan veroorzaken zonder verlaging van de bloeddruk in de grote circulatie. Dit wijst op een vasodilatatie in het gebied der kleine circulatie. Bij langduriger prikkeling (2 min.) treden na 1—2 uren zelfs haemorrhagische longlaesies op. Naar analogie van wat bijv. voor de extremiteten beschreven is, denkt men hier aan antidrome vasodilatatorische impulsen langs afferente zenuwvezels. Bij de zenuweinden zou histamine vrijkomen. Ungar en Parrot (1939) vermelden echter in een latere publicatie, dat niet het histamine, doch het adrenoxine (Heirman en Bacq—1940) verantwoordelijk zou zijn voor de antidrome vasodilatatie. Op de betekenis van de merkwaardige resultaten van Ungar c.s. wil ik hier niet nader ingaan. Opnieuw blijkt hieruit, dat het probleem der longinnervatie van gecompliceerde aard is.

Van belang voor ons onderzoek is nog de vraag, of en in hoeverre zenuwvezels in de plexus pulmonalis kruisen. Uit degeneratie-proeven is gebleken (Larsell en Mason—1921), dat de afferente vagusvezels weinig of niet overkruisen. Möllgaard (1912) nam op grond van degeneratie-proeven aan, dat de afferente en efferente vezels, zowel van het

vagus-systeem als van het spinaal-sympathische systeem, gedeeltelijk gekruist verlopen. Physiologische experimenten met eenzijdige prikkeling van longzenuwen en registratie van het effect op de gelijkzijdige of tegenovergestelde long wijzen eveneens op een overkruisen van sommige bronchomotorische vezels (Dixon en Ransom — 1912, Braeucker — 1926, de Burgh Daly en Hebb — 1942).

B. Extirpatie van de bovenste thoracale sympathische ganglia bij het konijn.

De wijze, waarop getracht is de sympathische innervatie van de long uit te schakelen, vereist enige toelichting. In de te beschrijven proeven werd veelal een extirpatie van de bovenste thoracale sympathische ganglia (Th I en II, soms ook III en IV) verricht en tevens het caudale deel van de halssympathicus met het ggl. cervicale inf. verwijderd. Hierdoor is, naar men mag aannemen, het merendeel van de sympathische longvezels onderbroken.

Opdat de adembewegingen aan de geopereerde zijde zo weinig mogelijk door de ingreep beïnvloed zouden worden, is als toegangsweg de bovenste thorax-apertuur gekozen. Pleura, ribben en ademspieren blijven intact. Het ggl. cervicale inf. en thoracale I zijn verbonden door de dorsale tak van de ansa subclavia (Vieussenii), een lus, welke voor en achter om de art. subclavia heengrijpt. Als ggl. stellatum wordt nu eens het ggl. cervicale inf., dan weer het ggl. thoracale I beschouwd. De typische stervorm ontbreekt meestal bij het konijn.

Het verloop van de operatie bij het in rugligging opgespannen konijn is als volgt. Ingaand tussen m. sternomastoïdeus en m. sternohyoïdeus wordt de halssympathicus opgezocht in de carotisschede en na het aanbrengen van een geleide-ligatuur craniaal hiervan doorsneden. De zenuw wordt caudaalwaarts vrij geprepareerd en lateraal van de m. sternomastoïdeus vervolgd. Voordat de n. sympathicus de bovenste thorax-apertuur binnentreedt, passeert hij een dwarsverlopende bundel van de plexus brachialis. Lateraal in het operatieveld loopt de n. phrenicus, die men gemakkelijk kan beschadigen door te krachtige zijdelingse druk tegen de eerste rib met de spatel, welke de wond openhoudt. Om ruimte te krijgen kan een stuk uit de clavicula genomen worden.

Het operatieterrein begint nu meer en meer de vorm van een dorsaal-caudaalwaarts verlopende koker te krijgen. Het vervolgen van de zenuw door de bovenste thorax-apertuur vereist enige ervaring. De zenuw wordt hier zeer dun en buigt over de rand van de eerste rib dorsaalwaarts af. Een veelal dikkere, meer in het oog springende zijtak loopt hier rechthoekig, evenwijdig aan de trachea en kan de operateur op een dwaalspoor leiden. Bovendien kan de aanwezigheid van vetweefsel nog last veroorzaken. Men komt thans in het gebied van het ggl. cervicale inf., mede te herkennen door de aanwezigheid van talrijke kleine zijtakjes. De art. subclavia loopt ventraal langs het ganglion en vertoont pulsaties. De ventrale tak van de ansa subclavia, waarvan de dorsale tak wordt gevolgd, wordt opgeofferd. Een mediaalwaarts verlopend takje, waarschijnlijk een ramus communicans van het ggl. cervicale inf., wordt doorsneden en de grensstreng wordt

verder geprepareerd in de diepte tot op het ggl. thoracale I, dat zich voordoet als een spoelvormige verdikking met vele zijtakken. Lateraal naast de zenuw, ter hoogte van de eerste rib loopt een kleine arterie (art. vertebralis), die vooral niet verscheurd mag worden, omdat anders een zeer moeilijk te stelpen bloeding optreedt, waardoor het operatieveld wordt overstroomd.

Thans tracht men, na de verbindingen van het ggl. thoracale I te hebben doorsneden, de grensstreng verder los te werken. Tenslotte wordt de gehele geprepareerde zenuw door de opening van een klein snijdend ringetje gehaald. Aan dit ringvormige mesje is een lange dunne steel met handvat bevestigd. De snijkant is iets naar binnen gericht. Dit ringetje wordt zo ver mogelijk over de zenuw voortgeschoven vlak langs de achterwand van de thorax in de richting van de thoracale grensstreng. De zenuw wordt hierbij losjes gespannen. Op deze wijze kunnen ook diepere zijtakjes en rami communicantes van het 2e, 3e en soms van het 4e thoracale ganglion worden doorsneden zonder de pleura parietalis te perforeren. Het werk met de scherpe ring kan slechts op het gevoel geschieden, zonder visuele controle.

Als regel wordt de grensstreng zelf, tussen het 3e en 4e thoracale ganglion door het ringetje doorsneden, zodat dan de gehele geprepareerde zenuw naar buiten getrokken kan worden. Hierna wordt de diepe wonde toegedekt. Hechtingen zijn niet nodig. De gehele operatie geschiedt bloedeloos. Het blootleggen van het ggl. thoracale I voor het aanbrengen van prikkelelectroden gebeurt op dezelfde wijze, met dit verschil, dat zoveel mogelijk zijtakjes intact 'gelaten worden.

C. Het effect van eenzijdige sympathectomie en vagotomie op de normale longcirculatie.

Een overzicht van de literatuur over de werking van de longvasomotoren wordt gegeven door de Burgh Daly (1933). Verschillende auteurs verkrijgen wisselende resultaten bij prikkeling van sympathische en parasympathische zenuwen in doorstromingsproeven. In het algemeen overwegen vasoconstrictorische reacties. Uit het nieuwere werk van de Burgh Daly en medewerkers (1942 a en b) krijgt men een indruk van de technische moeilijkheden, die bij doorstromingsproeven overwonnen moeten worden. Ook bij de interpretatie van de resultaten moet rekening worden gehouden met allerlei complicaties, zoals tonusveranderingen van de bronchiaalspiers, wijzigingen in de bronchiaalcirculatie en contracties van de oesophagus.

Bij eigen onderzoek is voornamelijk het effect van zenuwdoorsnijding nagegaan. Proeven met prikkeling van de n. vagus en van de sympathische grensstreng zijn wel uitgevoerd, doch de resultaten hiervan zijn onzeker (pg. 122 en 123).

Na wegname van de bovenste thoracale ganglia aan één zijde treedt doorgaans een geringe vermeerdering van de zuurstofopname in de gelijkzijdige long op. In de volgende proef (tabel 38) werd bij een konijn in urethaan-narcose de rechter sympathicus verwijderd tot en met het 2e thoracale ganglion.

TABEL 38.

t	insp. O ₂ ‰	O ₂ opname ‰ R	ademplucht ‰ R
12.45	R sympathectomie		
13.15	L 67, R 64		
13.41	„	62,8	55,6
13.45	L 21, R 21		
13.55	„	62,2	58,3
14.22	„	61,1	56,3

De relatief hoge zuurstofopname van de rechterlong, welke normaal gemiddeld 55% bedraagt, wijst op een vermeerderde bloedstroom en dus op een vaatverwijding ten opzichte van de andere long. De waarde van ‰ R vóór de operatie is niet bepaald, zodat feitelijk een vergelijking niet mogelijk is (wel in tabel 39). Een waarde van 62% werd echter normaliter nooit gevonden en is i.c. waarschijnlijk $\pm$ 5% hoger dan de beginwaarde. Het feit, dat door eenzijdige ingrepen aan de sympathicus positieve effecten worden verkregen, toont aan, dat een overkruising van vezels niet in die mate optreedt, dat beide longen gelijkelijk door deze eenzijdige ingreep worden getroffen.

In een deel van de gevallen is in de eerste uren na de ingreep de zuurstofopname van de homolaterale long nog niet verhoogd, soms zelfs verlaagd. Meestal blijkt dan de ventilatie van deze long eveneens tijdelijk verminderd te zijn. Dit kan zeer waarschijnlijk het afwijkende verloop van de zuurstofopname verklaren. Enerzijds kan immers een verminderde ventilatie het alveolaire zuurstofgehalte en daarmee ook de opname van zuurstof (bij luchtademhaling) in dezelfde long doen dalen, anderzijds kunnen mechanische factoren, zoals de beperking der adembewegingen en vooral een verandering van de middenstand van de thorax de longcirculatie en de zuurstofopname beïnvloeden.

De slechte ventilatie is in bovenbedoelde gevallen waarschijnlijk te wijten óf aan een prikkeling vanuit de operatiewonde, waardoor reflectorisch een eenzijdige remming van de adembeweging zou kunnen ontstaan, óf aan een voorbijgaande geleidingsstoornis in de n. phrenicus, welke bij de operatie is beschadigd. Ook een blijvende verlamming van de n. phrenicus is enkele malen waargenomen. De experimentele resultaten worden bij een dergelijke complicatie natuurlijk waardeloos en zijn hier dan ook niet vermeld. Bij proeven als deze moet dus terdege ook aan de ventilatieverhouding van de longen aandacht worden besteed, vooral wanneer het gaat om de betekenis van kleine verschillen in de verhouding van de zuurstofopname van beide longen.

Het effect van sympathectomie is als regel duidelijker, wanneer men, in plaats van bij luchtademhaling, de zuurstofopname registreert tijdens zuurstofademhaling (zie pg. 47).

De volgende proef (tabel 39), waarin om 15.00 uur een deel van de rechter halssympathicus met het ggl. thoracale I werd verwijderd, laat dit verschil zien. Wanneer niet geregistreerd wordt, ademt het dier lucht.

TABEL 39.

t	O ₂ opname			ademlucht			n
	totaal cc/min.	% R lucht*)	O ₂ **)	totaal cc	% R lucht*)	O ₂ **)	
11.55	17,0	55,3		14,1	57,4		32
12.05	16,4	57,3		13,6	58,1		32
12.15	15,6		57,7	11,0		58,2	28
12.25	15,0		56,0	11,4		57,0	28
13.20	15,3	57,5		13,6	58,1		34
14.20—15.00							
R sympathectomie							
15.10	16,8	56,0		13,7	56,2		45
15.15	16,9		58,6	11,2		57,1	40
15.50	16,6	59,1		13,4	57,5		43
16.00	16,2		62,3	10,5		58,1	40
16.40	16,5	58,2		13,3	57,1		42
16.55	16,4		61,0	10,1		57,4	40

*) lucht in linker en rechter ademsysteem.

**) zuurstof in linker en rechter ademsysteem.

Het aandeel van de rechterlong in de totale zuurstofopname tijdens luchtademhaling (kolom „lucht”) neemt slechts — 2% toe na sympathectomie, tijdens zuurstofademhaling daarentegen (kolom „O₂”) 5%. Het is moeilijk een bevredigende verklaring voor dit verschijnsel, dat in een drietal proeven werd gezien, te geven. Misschien bestaat aan de kant van de sympathectomie een snellere bloedstroom in de long, waardoor de beschikbare diffusie-tijd te kort wordt om bij luchtademhaling het bloed in dezelfde mate als in de andere long met zuurstof te verzadigen (zie pg. 49). De ventilatieverhouding blijft in beide gevallen practisch constant. Wel is de totale ventilatie bij zuurstofademhaling (na voorafgaande luchtademhaling) duidelijk verminderd ten opzichte van die bij luchtademhaling.

Bij prikkeling van de grenstreng in de buurt van de bovenste thoracale ganglia moeten de optredende veranderingen van de zuurstofopname van de gelijkzijdige long met grote voorzichtigheid geduid worden, omdat de prikkeling leidt tot neveneffecten, waardoor o.a. ook de ventilatieverhouding zich wijzigt. In het slecht toegankelijke terrein is het moeilijk de prikkelelectroden zó aan te brengen, dat geen strooistromen door het naburige weefsel ontstaan. Vlak bij liggen immers de plexus brachialis en de n. phrenicus. Ofschoon de prikkelelectroden tot even vóór het einde geïsoleerd waren en de plaats van prikkeling zelf enigszins afgeschermd werd van de omgeving door een kokertje van buigzaam isolatiemateriaal, was toch bij sterkere prikkeling een contractie van de spieren van de gelijkzijdige schoudergordel niet te voorkomen. Hiermede gaat een vermindering van de ventilatie gepaard en een verandering van de middenstand van de thorax aan dezelfde kant, waardoor op 'zichzelf reeds doorstromingsveranderingen kunnen ontstaan.

Dit is van dien aard, dat het niet mogelijk is om zonder meer conclusies te trekken over de invloed van sympathicus-prikkeling op de longvaten. Ogenscheinlijk treedt meestal enige vasoconstrictie op, doch deze is gewoonlijk pas waar te nemen bij prikkelsterkten, waarbij ook spiercontracties optreden.

Een nog geringer effect dan de uitschakeling van de longsympathicus, vertoont eenzijdige doorsnijding van de halsvagus bij het konijn, althans voorzover het geringe aantal (2) van de proeven hieromtrent een conclusie toelaat. Tabel 40 kan gelden als een voorbeeld van een dergelijke proef. Een ander experiment, uitgevoerd met de spanningsmethode, had een geheel negatief resultaat.

TABEL 40.

t	insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademlucht		n
		totaal cc/min	% R	totaal cc	% R	
12.40	L 67, R 67	16,4	53,7	12,3	55,3	31
13.15	"	16,0	53,1	12,3	55,3	34
13.45	"	16,0	52,5	12,0	54,2	40
13.59	R vagotomie					
14.00	"	15,0	50,0	12,6	51,6	36
14.10	"	15,8	50,0	13,1	51,1	36
14.40	"	15,2	52,0	14,9	55,7	36
15.20	"	22,0	50,4	15,9	56,6	50
15.50	"	17,7	50,8	14,6	56,2	—

Men ziet hier slechts een lichte teruggang van de zuurstofopname van de rechterlong. Het is de vraag, of deze op een echt vasomotorisch effect, dan wel op andere factoren, zoals eenzijdige ventilatieveranderingen, berust. De ventilatie van de rechterlong is na de vagotomie aanvankelijk iets verminderd. Er moet nog op gewezen worden, dat in deze proeven géén physostigmine is toegediend ter ondersteuning van de tonus van de intacte n. vagus. Prikkeling van de periphere vagus-stomp met een wisselspanning van 3 V en een frequentie van 50 per seconde gaf geen constante resultaten. Dit is niet te verwonderen, wanneer men bedenkt, welk een uitgebreide stoornis, vooral van de algemene circulatie, een dergelijke prikkeling teweegbrengt. Een geringe verandering in de doorstromingsverhouding van de longen is bij zo'n instabiele toestand van de algemene circulatie slecht te beoordelen.

Bij een combinatie van vagusdoorsnijding met extirpatie van de bovenste thoracale sympathische ganglia aan dezelfde kant overweegt, zoals te verwachten is, het effect van laatstgenoemde ingreep. Zo steeg bij een dier met een doorgesneden n. vagus (tabel 40) na wegname van de sympathische ganglia de zuurstofopname van de rechterlong van $\pm 53\%$ tot meer dan 60% van het totaal. Dit wijst dus op het ontstaan van een vaatverwijding.

De bovenstaande gegevens, verkregen bij het levende konijn, vormen

een basis voor de volgende beschrijving van proeven met stikstofademhaling in de „gedenerveerde” long. Bovendien geven zij een beeld van de toepassing van methoden met gescheiden ventilatie voor het bestuderen van het effect van eenzijdig op de longvaten aangrijpende factoren.

D. Het verloop van de vaatvernauwing door zuurstofgebrek in de „gedenerveerde” long.

Na de bovenstaande uiteenzetting over het effect van zenuwdoorsnijding op de normale bloedstroom rijst de vraag, of doorsnijding ook een invloed uitoefent op de verandering in de longcirculatie, veroorzaakt door eenzijdige „stikstofademhaling”. Met dit doel werden proeven verricht, waarbij aan één kant zuurstofarme mengsels werden geademd na wegname van de bovenste thoracale sympathische ganglia aan één of beide zijden, soms gecombineerd met doorsnijding van de n. vagus.

Deze proeven zijn uitgevoerd met de spanningsmethode.

TABEL 41.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht		art. pO ₂ mm Hg
		R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
10.40	L 98,8 R 20,9			
10.54	„			273
11.05—11.35				
	R sympathectomie			
11.43	„			212
12.00	L 98,8 R 12,5			
12.17	„			111
13.23	„			119
14.23	„			138
14.40	„	4,38	10,52	
15.23	„			197
16.23	„			193
17.25	„			152
18.20	„			202
20.03	„			230

In tabel 40 is na extirpatie van het eerste thoracale sympathische ganglion een volkomen normale stijging van de arteriële zuurstofspanning te zien tijdens het ademen van $\pm 12,5\%$ O₂ met één long. De sympathectomie heeft in het begin een daling van de zuurstofspanning van 273 tot 212 mm Hg veroorzaakt, hetgeen te verklaren is door een vermeerdering van de bloedstroom in de rechterlong. De lage waarde van 17.25 uur (152 mm Hg) werd waarschijnlijk veroorzaakt door een excitatie van het proefdier, dat vlak voor de punctie ging spartelen. Het is verleidelijk, hierin het gevolg te zien van een vasoconstrictie in de linkerlong door natuurlijke prikkeling van de intacte sympathicus. Ook in andere proeven echter, waar een excitatie niet werd waargenomen, kwamen wel dergelijke afwijkingen voor.

Deze proeven zijn aangevuld met een aantal andere, waarbij enige tijd van tevoren zenuwdoorsnijding verricht werd, opdat degeneratie van intrapulmonale vezels zou kunnen plaats vinden. Op deze wijze zou het mogelijk zijn na te gaan, of axon-reflexen een rol spelen bij het tot stand komen van de reactie op zuurstofarme mengsels. Hiertoe is het van belang te weten, hoe snel functieverlies optreedt in een degenererende zenuw.

Recente gegevens over de functionele degeneratie vindt men bij von Muralt (1945). In het algemeen kan volgens hem gezegd worden, dat morphologische veranderingen pas optreden als de prikkelbaarheid van de vezels reeds lang verloren gegaan is. Hij vermeldt onderzoeken over rustpotentiaal, prikkelbaarheid, vermoeibaarheid en herstel van de degenererende vezel en maakt op grond hiervan onderscheid tussen de degeneratie van de ascylander, welke over de gehele lengte ongeveer gelijktijdig plaatsvindt en die van de mergschede, welke naar de peripherie voortschrijdt. Bij warmbloedigen zijn de functionele veranderingen hoogstens 100 uren na de doorsnijding zo sterk, dat iedere functionele test onmogelijk wordt. De afname van het acetylcholine-gehalte in het ggl. cervicale sup. en de hals-sympathicus bij de kat, na doorsnijding van praeganglionaire vezels (Feldberg—1943 en McIntosh—1941), gaat gepaard met verlies van prikkelbaarheid binnen 2 à 3 dagen. Of dit ook voor postganglionaire mergloze vezels geldt, wordt niet medegedeeld. Volgens morphologische gegevens schijnen mergloze vezels resistenter te zijn dan merghoudende, ofschoon Langley (cit. Tinel) aangeeft, dat de mergloze vezels binnen 4 dagen, dus juist bijzonder snel degenereren.

De duur van de degeneratie in mijn proeven varieert van 5—16 dagen. Een langere tijd levert weer kans op functionele en morphologische regeneratie. In de volgende proef (tabel 42) werd 5 dagen na een rechtszijdige sympathectomie de homolaterale long met een zuurstofarm mengsel geventileerd. De uitkomst onderscheidt zich niet van de in tabel 41 weergegeven proef, welke direct na de ingreep werd uitgevoerd. Ook hier treedt een duidelijke stijging van de arteriële zuurstofspanning op. Het was dus niet mogelijk, evenmin als bij andere nog te beschrijven experi-

TABEL 42.
Rechtszijdige sympathectomie, 5 dagen tevoren.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht		art. pO ₂ mm Hg
		R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
13.30	L 99,2, R 20,5			253
13.31	L 99,2, R $\pm$ 12,6			159
14.30	"	4,25	11,10	.
14.45	"			176
16.17	"			235
17.44	"			262
19.20	"			319
20.44	"			326
				125

menten (pg. 154), om een rol van axon-reflexen bij de vaatreactie op zuurstofgebrek aan te tonen.

Het eerste sympathische thoracale ganglion aan de rechterzijde bleek bij sectie verwijderd te zijn en ook het tweede is vermoedelijk uitgeschakeld geweest, ofschoon de ramus communicans nog aanwezig was.

Met dubbelzijdige sympathectomie zijn eveneens verschillende experimenten uitgevoerd, omdat, zoals reeds op pg. 119 is vermeld, een overkruising van zenuwvezels in de plexus pulmonalis bestaat en derhalve met de mogelijkheid rekening gehouden moest worden, dat hierdoor het effect werd beïnvloed.

TABEL 45.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht R		art. pO ₂ mm Hg
		CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
10.41	L 21, R 21			85
10.51	L 98,8, R 21			282
11.15—13.45				
L en R sympathectomie				
14.02	„			260
14.04	L 98,8, R ± 12,6			
14.22	„			178
14.35	„	4,62	10,15	
15.20	„			232
16.30	„			226
17.35	„			260
18.25	„			318

In tabel 43 stijgt de arteriële zuurstofspanning op de normale wijze. De optredende reactie onderscheidt zich niet van die in andere proeven. Helaas ontbreekt een p.m. controle van de sympathectomie, maar men kan veilig aannemen, dat in ieder geval aan beide zijden het eerste thoracale sympathische ganglion is verwijderd.

Ook 9 dagen na dubbelzijdige sympathectomie zijn geen afwijkingen te ontdekken (tabel 44).

Bij obductie bleek beiderzijds de normale grensstreng te eindigen ter hoogte van de 2e rib. Het eerste thoracale ganglion is dus uitgeschakeld geweest. Vanaf dit einde tot ter hoogte van de eerste rib was aan beide zijden als vervolg van de normale grensstreng een vliezige en grauwe streng te zien, welke breder werd en overging in verschillende zijtakken. Waarschijnlijk is hier reeds een begin van regeneratie opgetreden. Microscopisch is dit weefsel niet onderzocht.

Een combinatie van sympathectomie en vagotomie aan één kant leidt evenmin tot afwijkingen in het verloop van de proef. Bij de in tabel 45 weergegeven proef was deze operatie 16 dagen tevoren verricht. Post mortem bleek het eerste thoracale ganglion verdwenen en waren evenals bij de vorige proef tekenen van regeneratie waar te nemen in de vorm

van een kolfvormige verdikking van het eind van de grensstreng in de eerste intercostaal-ruimte.

TABEL 44.
Dubbelzijdige sympathectomie, 9 dagen tevoren.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht		art. pO ₂ mm Hg
		R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.15	L 21 , R 21			76
11.28	L 98,8, R 21			
11.50	"			250
12.01	L 98,8, R $\pm$ 12,6			
12.25	"			146
13.25	"			186
14.15	"	4,65	18,08	
14.30	"			194
15.55	"			223
17.25	"			275
18.25	"			286
20.00	"			304

TABEL 45.
Sympathectomie en vagotomie rechts, 16 dagen tevoren.

t	insp. O ₂ ‰	alveolairlucht		art. pO ₂ mm Hg
		R CO ₂ ‰	O ₂ ‰	
11.05	L 21 , R 21			88
11.20	L 97,9, R 20,5			
11.33	"	3,91	17,00	
11.36	"			284
11.50	L 97,9' R $\pm$ 15,3			
12.24	"	4,37	13,77	
12.25	"			218
12.45	L 97,9, R $\pm$ 12,6			
13.13	"	3,86	11,06	
13.15	"			102
14.35	"			127
15.40	"			121
16.40	"			155
17.40	"			199
18.40	"			168
19.40	"			215
21.10	"			286

Gezien het resultaat van deze proef, is van eenzijdige vagotomie alléén geen belangrijke invloed te verwachten.

Een proef met dubbelzijdige vagotomie, gecombineerd met dubbelzijdige sympathectomie, is eveneens uitgevoerd met behulp van de verzadigingsmethode (tabel 46). Bij deze proef was een snelle stijging van de arteriële

verzadiging te zien (in 4 uren). Het is duidelijk, dat ook hier tijdens de stikstofademhaling (i.c. 0,51% O_2 aan de linkerkant) een vaatvernauwing in de stikstoflong is opgetreden.

TABEL 46.

t	insp. O ₂ %	alveolairlucht		HbO ₂ %
		L		
		O ₂ %	CO ₂ %	
9.30—10.20				
	L en R sympathectomie			
	L en R vagotomie			
11.00		L 98 , R 98		
11.45		„		100,1
11.50	dyspnoe	L 0,51, R 98		
12.00		„	2,91	90,2
12.15		„	2,41	84,6
12.45		„		91,8
13.45		„		98,4
15.15		„		97,9
16.45		„		95,7

Bij sectie bleek beiderzijds het ganglion thoracale I slechts gedeeltelijk verwijderd te zijn. Enkele verbindingen waren nog intact.

Samenvattend blijkt uit bovenstaande denervatieproeven, dat de beschreven reactie van de longcirculatie niet door zenuwdoorsnijding wordt opgeheven. Een reflex, langs extrapulmonale zenuwen verlopend — toch al onwaarschijnlijk vanwege het langzame ontstaan van het effect — is hiermede vrijwel uitgesloten. De negatieve resultaten van de degeneratieproeven pleiten niet voor het bestaan van axon-reflexen via doorgesneden postganglionaire sympathische of praeganglionaire parasympathische vezels. In verband met de aanwezigheid van talrijke intrapulmonale ganglioncellen echter zijn axon-reflexen op deze wijze nooit geheel uit te schakelen (zie pg. 156).

Humorale invloeden.

Inleiding.

Voor een bestudering van de vraag, of bij de reactie van longvaten op zuurstofgebrek humorale invloeden in het spel zijn, staan verschillende wegen open. Uitgaande van de veronderstelling, dat onder invloed van zuurstofgebrek in het longweefsel een bepaalde stof wordt gevormd, die verantwoordelijk is voor de vaatvernauwing, kan men trachten door extractie van het weefsel een verschillend gehalte in zuurstof- en stikstoflong aan te tonen. Dezelfde werkwijze zal ook doen zien, of het verdwijnen van een stof uit de stikstoflong voor het optreden van de reactie aansprakelijk is. Het werken met weefselextracten heeft het nadeel, dat van sommige vaso-actieve stoffen, die in het weefsel zowel in vrije actieve als gebonden inactieve vorm kunnen voorkomen, slechts het totale gehalte aan vrije en gebonden stof kan worden bepaald.

Ook door het gebruik van pharmaca is de reactie van de longvaten te onderzoeken met de in dit proefschrift geschetste methoden, mits het gelukt deze stoffen eenzijdig toe te dienen. Men kan dan trachten door middel van stoffen, waarvan men verwacht, dat ze als tegengif werken, het effect van stikstof ademen tegen te gaan. Ook kan men het effect van pharmaca op de normale longcirculatie vergelijken met het stikstof-effect.

Het eenzijdig toedienen van pharmaca is mogelijk, indien dit geschiedt via de luchtweg in de vorm van aerosolen. Dit zijn zeer fijn verstoven oplossingen van pharmaca, welke via één helft van de diviseur kunnen worden ingeademd.

Verder kan men nog aanwijzingen trachten te verkrijgen langs indirecte weg. Zo kan men nagaan, of bepaalde ingrepen, die volgens de ervaring de gevoeligheid voor bepaalde stoffen vergroten, ook de gevoeligheid van de longvaten voor zuurstofgebrek beïnvloeden. Toediening van physostigmine zou bijv. de reactie moeten versnellen of versterken, indien zij op een werking van acetylcholine berustte en een soortgelijk effect van bijniertextirpatie zou — hoewel met veel minder zekerheid — op het belang van histamine kunnen wijzen (pg. 146).

Om verschillende, nader te noemen redenen is bij dit onderzoek vooral aandacht besteed aan histamine. Daarnaast is echter ook de betekenis van adrenaline, acetylcholine, choline en koolzuur onderzocht, terwijl het effect van velerlei tegengiften en vaatverwijdende middelen op de door zuurstofgebrek vernauwde vaten, die hiertegen zeer resistent bleken te zijn, is nagegaan.

A. Proeven met koolzuur.

Het verloop van de alveolaire koolzuurspanning in de afzonderlijke longen bij eenzijdige stikstofademhaling is reeds op pg. 75 besproken aan de hand van de resultaten van alveolairlucht-bepalingen. De koolzuurspanning in de stikstoflong bleek bijzonder laag te zijn. Voor de vermindering van de koolzuurafgifte waren twee oorzaken op te geven: het uitblijven van de oxygenatie van haemoglobine en de vermindering van de circulatie in de stikstoflong.

De vraag doet zich nu voor, of de vaatvernauwing in deze long kan berusten op de lage koolzuurspanning in de alveolen. Hiertegen pleit reeds aanstonds het feit, dat weinig verlaagde alveolaire zuurstofspanningen, die de koolzuurafgifte practisch niet beïnvloeden, toch reeds vaatvernauwing veroorzaken. Het parallelisme tussen de graad van het zuurstofgebrek en de vermindering van de circulatie in de stikstoflong (pg. 79) wijst eveneens in een andere richting. Gegevens uit de litteratuur (pg. 105) bieden weinig grond aan de veronderstelling, dat een lage koolzuurspanning in de long gepaard zou gaan met vaatvernauwing. Alleen L ö h r (1924) maakt melding van een verwijding door een hoog koolzuurgehalte in tegenwoordigheid van sporen adrenaline.

Enkele proeven zijn verricht, waarbij door toevoeging van koolzuur aan het zuurstofarme gasmengsel een meer normale of zelfs verhoogde alveolaire koolzuurspanning in de stikstoflong werd verkregen. Vooraf is

hierbij tevens het effect van koolzuur op de normale doorstroming, zonder de inwerking van een lage zuurstofspanning, onderzocht.

Ook indien koolzuur niet op de longvaten werkt, kan een hoge koolzuurspanning een daling van het zuurstofgehalte van het bloed veroorzaken, omdat door verschuiving van de dissociatiekromme de bij een bepaalde spanning opgenomen hoeveelheid zuurstof afneemt. De zuurstofspanning van het gemengd arteriële bloed kan derhalve dalen door een hogere koolzuurspanning in de stikstoflong.

In deze proeven zijn zowel de spanningsmethode als de spirographische methode toegepast. Bij deze laatste moest een halve minuut vóór de registratie van de zuurstofopname de koolzuurtoevoer worden onderbroken, daar het toestel slechts voor het ademen van koolzuurvrij gas was ingericht. Alleen het blijvende effect van de verhoogde alveolaire koolzuurspanning op de doorstroming van de long wordt op deze wijze geregistreerd. Indien dus toevoeging van koolzuur aan de inspiratielucht bijv. een vaatvernauwing veroorzaakt, welke onmiddellijk verdwijnt bij een onderbreking van de toevoer, komt dit effect in de resultaten van de spirographische methode niet tot uiting, doch wel bij de bepaling van de arteriele zuurstofspanning, welke tijdens de koolzuurademhaling geschiedt.

Tabel 47 geeft een overzicht van de resultaten van een dergelijke proef.

De arteriële zuurstofspanning stijgt bij toevoeging van 5% koolzuur (rechts) van 370 tot 403 mm Hg, indien de rechterlong 46% zuurstof ademt en van 222 tot 270 mm Hg, als deze met 21% zuurstof wordt geventileerd. Dit is te verklaren door aan te nemen, dat koolzuur een constrictorisch effect op de longvaten (i.c. van de rechterlong) uitoefent. De arteriële zuurstofspanning zal immers stijgen, als de doorstromingsverhouding zich wijzigt ten gunste van de linkerlong, welke de hoogste zuurstofconcentratie ademt.

Enige reserve is echter geboden, want met de spirographische methode is van een relatieve daling van de zuurstofopname van de rechterlong niets te bemerken. Zoals zojuist uiteengezet is, kan dit verklaard worden door aan te nemen, dat het koolzuureffect snel verdwijnt en derhalve niet meer bestaat gedurende de registratie van de zuurstofopname in een gesloten systeem met koolzuurabsorptie. Zekerheid hierover zou slechts verkregen kunnen worden door de zuurstofopname tijdens eenzijdige koolzuurademhaling te bepalen. Men zou dan niet de volumeveranderingen in een gesloten ademsysteem met koolzuurabsorptie moeten meten, doch tot een gasanalytische bepaling moeten overgaan.

Zolang dit niet is geschied, is het op grond van deze proeven niet zeker of koolzuur een lokaal vernauwende werking op de longvaten uitoefent en moet men bij een verklaring van de zo even genoemde stijging van de arteriele zuurstofspanning rekening houden met de invloed hierop van de gewijzigde ventilatie en van andere algemene factoren. Ook in het gebied van de grote circulatie kan een verhoogde koolzuurspanning van het bloed de vaatwijdte beïnvloeden en daardoor wellicht indirect bijv. de bloedvulling van de long en de diffusieverhoudingen wijzigen. De langzame vaatvernauwing door stikstofademhaling (14% zuurstof) blijkt zich bij toevoer van koolzuur in onveranderde vorm te ontwikkelen.

TABEL 47.

t	insp. O ₂ %		insp. CO ₂ %	alveolairlucht CO ₂ %		O ₂ opname totaal cc/min.	% R	ademlucht totaal cc	% R	n	art. pO ₂ mm Hg
	L	R	R		O ₂ %						
14.41	68	46	—			17,1	50,3	15,2	54,0	29	
14.49	"	"	—			17,5	50,9	14,7	53,0	—	
14.55	"	"	—								370
15.06	"	"	±5								
15.12	"	"	"			18,7	51,9	15,6	53,9	39	
15.16	"	"	"								403
15.26	"	21	—								
15.46	"	"	—			18,4	51,6	16,5	53,9	35	
15.53	"	"	—								222
15.54	"	"	±5								
16.05	"	"	"			17,5	52,0	16,8	54,1	44	
16.08	"	"	"								270
16.20	"	14	—								
16.25	"	"	—			17,4	49,4	16,8	54,1	34	
16.29	"	"	—								146
16.30	"	"	±5								
16.40	"	"	"			16,6	48,8	18,2	53,3	44	
16.44	"	"	"								151
17.11	"	"	"			16,0	45,6	18,0	54,4	68	
17.16	"	"	"								197
17.25	"	"	"	R: 5,81	10,61						
17.42	"	"	"			17,9	45,8	19,2	54,7	60	
17.47	"	"	"								201
18.41	"	"	"			16,7	42,0	16,2	53,1	62	
18.46	"	"	"								232
19.41	"	"	"			15,5	43,2	16,0	55,0	55	
19.45	"	"	"								237
19.55	"	"	"	L: 3,40	65,71						
21.41	"	"	"			12,9	39,5	14,0	54,3	52	
21.46	"	"	"								249
0.10	"	"	"			9,6	40,6	12,2	54,1	42	
0.15	"	"	"								264

Hieruit kan men concluderen, dat deze vernauwing niet op het lage alveolaire koolzuurgehalte in de stikstoflong kan berusten. Dit volgt ook reeds uit het feit, dat een vasoconstrictie door koolzuur juist bij een verhoging van de spanning schijnt op te treden en snel ontstaat en verdwijnt. Deze reactie is dus van een geheel ander type dan die op zuurstof-arme mengsels.

B. Proeven met adrenaline.

Over de werking van adrenaline op de normale longvaten bestaan in de litteratuur tegenstrijdige opgaven. De proeven, welke hierop betrekking hebben, zijn vrijwel steeds verricht met kunstmatig doorstroomde longen en hierover geeft de Burgh Daly (1933) een overzicht. Het recente werk

in dezen is voor een belangrijk deel door deze onderzoeker en zijn medewerkers verricht (de Burgh Daly—1938; de Burgh Daly, Foggie en Hebb—1940; de Burgh Daly, Hebb en Petrovskaia—1942), doch ook vele anderen, hier niet vermeld, hebben op allerlei manieren dit vraagstuk bestudeerd. Diverse omstandigheden, zoals de aanwezigheid van „vasotoninen” in de doorstromingsvloeistof, de toestand van het praeparaat, het gelijktijdig optreden van reacties van de gladde musculatuur van bronchiaalvaten, bronchi en het interstitiële spierweefsel in de long, maken de interpretatie van de resultaten zeer proeven moeilijk.

Uit de litteratuur blijkt, dat adrenaline in het algemeen een constrictie van de longvaten verwekt, hetgeen in overeenstemming is met de op pg. 121 aangetoonde verwijding na sympathectomie.

De in het beschreven onderzoek gebruikte methoden maken het mogelijk de invloed van verschillende stoffen, waaronder ook adrenaline, op de vaten van de normale long te onderzoeken door de stof in de vorm van een fijn verdeelde nevel, een „aërosol” (Dautrebande—1941), op één van beide longen te laten inwerken en door de verdeling van de bloedstroom over de afzonderlijke longen te meten. Men gaat er hierbij

van uit, dat de nevel, welke slechts aan één kant via de trachea-diviseur wordt ingeademd, tot diep in de long doordringt en althans gedeeltelijk neerslaat op de wand van de luchtwegen en alveolen. In de ene long moet dus de grootste concentratie aan werkzame stof heersen.

De apparatuur voor het bereiden van een aërosol wordt weergegeven in fig. 13. De verstuiver (A) bevat een centraal buisje, waarlangs de te verstui-ven vloeistof wordt opgezogen. Het laatste gedeelte van dit buisje is nauw, waardoor de vloeistoftoevoer wordt beperkt en een fijnere nevel ontstaat. Rondom de uitmonding van dit buisje wordt een gerichte gasstroom door een ringvormige spleet geblazen, die de uittredende vloeistof tot een zeer fijne nevel uiteenrukt. De hoogte van deze spleet ten opzichte van het centrale buisje wordt eens voor al nauwkeurig afgesteld door draaiing van de

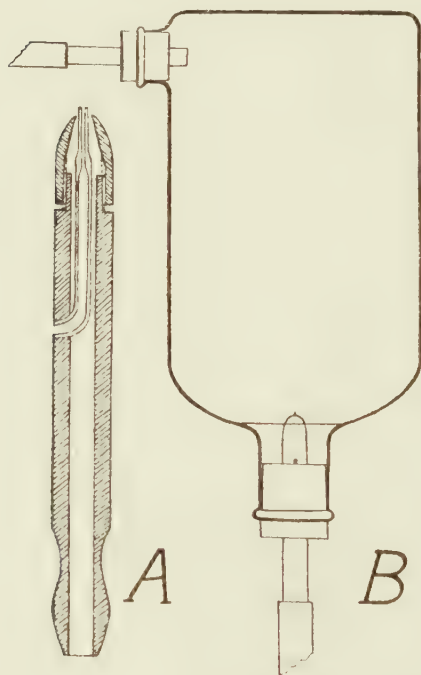


Fig. 13.

Apparatuur voor het bereiden van aërosolen
A verstuiver; B opstelling van de onder-
delen (zie text).

met schroefdraad bevestigde kop van de verstuiver. Na afstelling wordt deze vastgesoldeerd. Het geheel is door middel van een doorboorde rubberkurk bevestigd in de hals van een omgekeerde uitlooppfles (B), zodanig, dat de zijdelingse opening van het centrale buisje juist boven de kurk uitmondt in de hals van de fles. Hierin wordt ook de te verstuiven vloeistof gegoten. Aan deze vloeistof is 10% glycerine toegevoegd om een stabielere nevel te verkrijgen. De nevelstraal spuit met kracht tegen de bodem van de fles, waardoor de grove deeltjes worden opgevangen en langs de wand terugvloeien. Alleen de zeer fijne deeltjes verliezen onderweg zoveel aan snelheid, dat zij als een stabiele nevel uit de zijdelingse opening van de fles kunnen ontsnappen. Langs rubberverbindingen wordt deze nevel verder geleid via het ademventiel naar het dier.

Bij het indringen van de deeltjes in de luchtwegen moeten naast de grootte ook het soortelijk gewicht en de vorm een rol spelen, omdat hiermede de wrijving, die de deeltjes bij hun beweging in de lucht ondervinden, samenhangt.

Ofschoon het niet mogelijk was de diameter van de verstoven vloeistofdeeltjes te meten, moet deze naar schatting een grootte van de orde van $1\ \mu$ gehad hebben. De nevel is zeer stabiel en kan verscheidene uren door een lange rubberslang van 5 mm inwendige diameter stromen, zonder dat hinderlijke vochtafzetting plaatsvindt.

Findeisen (1935) heeft de penetratie-diepte van deeltjes van verschillende grootte in een schematische bronchiaalboom theoretisch berekend en het resultaat experimenteel geverifieerd. Met een electrisch lading van de nevel is daarbij geen rekening gehouden. Volgens hem is een deeltjesgrootte van $1\ \mu$ (ronde deeltjes met s.g. 1) het meest geschikt om de ductuli en sacculi alveolares te bereiken. Ruim 80% van de nevel zou hier moeten neerslaan. Interessant is, dat de zeer kleine deeltjes ($0,03\ \mu$) minder ver doordringen op grond van hun sterke Brown'se beweging. Robertson (1941) vermeldt verscheidene publicaties, waaruit blijkt, dat zowel fijne stof- als vloeistofdeeltjes de alveolen kunnen bereiken. De duur van de toediening schijnt van belang te zijn, ook bij zuiver aërogene verspreiding in de long. Op grond van deze gegevens lijkt het aannemelijk, dat in onze proeven een deel van de nevel zich afzet in de periferie van de long. De werkzame stof krijgt dan gelegenheid, niet alleen op de bronchi, maar ook op de fijnere bloedvaten van het longparenchym in te werken.

Voor het verkrijgen van een positief resultaat moet de concentratie van de werkzame stof in de te verstuiven vloeistof zeer hoog zijn in vergelijking met de gebruikelijke concentraties van injectievloeistoffen. Men bedenke, dat één cc vloeistof correspondeert met ongeveer 25 L aerosol en dat van deze 25 L, welke in 15 minuten wordt toegevoerd, naar schatting slechts 2,5 L in de alveolen terecht komt ($2/3$ deel van de adamlucht). Bovendien blijft misschien nog de helft der deeltjes in de bronchiaalboom steken. Neemt men dus een adrenaline-oplossing van 5 mgr per cc, dan bereikt per minuut slechts ongeveer 16 % adrenaline het longparenchym.

Met de aërosol-methode kan men adrenaline op één long laten inwerken en het effect op ademlucht en zuurstofopname nagaan (tabel 48).

TABEL 48.

Invloed van een adrenaline-aërosol (5 mgr hydrochloras adrenalini per cc verstuiwingsvloeistof) op de rechterlong tijdens dubbelzijdige luchtdemhaling.

t	O ₂ opname		ademlucht		n
	totaal cc min.	% R	totaal cc	% R	
10.40	16,4	54,3	13,7	57,7	32
11.00	17,2	56,4	13,8	58,0	31
11.02 R adrenaline-aërosol					
11.30	16,2	49,4	12,3	56,1	31
12.00	17,2	44,8	11,5	54,8	34
12.09	16,5	46,7	11,5	55,6	34
12.45	16,1	47,8	11,2	53,6	43
12.53	17,1	45,6	11,4	51,8	40
12.55 R geen aërosol meer					
13.25	16,2	48,8	12,1	53,7	36
14.25	15,2	53,9	11,3	52,2	35
15.20	16,0	56,3	10,5	53,3	50

Het aandeel van de rechterlong in de totale zuurstofopname vermindert van $\pm 55\%$ tot $\pm 46\%$. Dit moet een gevolg zijn van een relatief verminderde bloedstroom. De geringe vermindering van het aandeel van de rechterlong in de totale ventilatie kan niet de oorzaak zijn van de verandering in de doorstroming en deze laatste moet dus berusten op een actieve constrictie van de longvaten onder invloed van adrenaline. Het effect komt pas na een half uur volledig tot zijn recht en doet er ongeveer even lang over om te verdwijnen.

Waarschijnlijk berust de geringe vermindering van de ventilatie der rechterlong op een verandering van de elasticiteit of van de viscositeit van deze long (Bayliss en Robertson—1939), welke misschien samenhangt met de invloed van adrenaline op het spierweefsel der vaatwanden of op het interstitiële spierweefsel in het longparenchym. Een bronchoconstrictie door adrenaline — het tegendeel van de gewoonlijk optredende bronchodilatatie — treedt slechts onder zeer speciale omstandigheden op (de Burgh Daly, Hebb en Petrovskaja—1942) en zou zich in mijn proeven moeten verraden door een naslepen van de beweging van de rechter spirometer ten opzichte van die van de linker, hetgeen niet is waargenomen.

In verband met de vraag, of locale hypoxie zou kunnen leiden tot een verhoging van het adrenaline-gehalte in het longweefsel en daardoor tot een vasoconstrictie, is getracht door het toedienen van een ergotamine-aerosol (3,7 mgr tartras ergotamini per cc verstuiwingsvloeistof) het effect van de lage zuurstofspanning op te heffen. Het resultaat van deze proeven

was volkomen negatief, zodat er geen reden bestond om aan te nemen, dat de vaatvernauwing in de stikstoflong op een vermeerderd adrenaline-gehalte zou berusten.

De werkzaamheid van een ergotamine-aërosol van de bovengenoemde concentratie ten opzichte van het vaatvernauwend effect van een adrenaline-aërosol is door mij niet onderzocht. Op grond van gegevens uit de literatuur is dan een verzwakking of zelfs een omkering van het effect te verwachten (de Burgh Daly, Hebb en Petrovskaia—1942, Foggie—1937, von Euler—1932).

C. Proeven met acetylcholine en choline.

Ofschoon ook voor adrenaline een tweeledig effect is beschreven (Foggie—1937 — bij rattelongen), komt de verschillende werking van grote en kleine doses acetylcholine in de literatuur meer nadrukkelijk tot uiting. Kleine doses veroorzaken vasodilatatie, grotere daarentegen constrictie der longvaten. In kunstmatig doorstroomde konijnslongen ontstaat reeds bij matige dosering een sterke vasoconstrictie (von Euler—1932). In hondelongen treedt gewoonlijk vasodilatatie op, doch bij hoge dosering (meer dan 50 μ) vonden Berry en Daly (1931) een vaatvernauwing. Deze wordt door physostigmine versterkt en door atropine opgeheven. Foggie (1940) deed dezelfde waarneming en stelt de vraag, of het acetylcholine op verschillende punten in de longcirculatie aangrijpt. Ook bij longen van biggen kan een hogere dosering een verwijding in een vaatvernauwing doen omslaan (Petrovskaia—1939). Dit kan men eveneens zien, wanneer het effect van acetylcholine wordt versterkt

TABEL 49.

Invloed van een acetylcholine-aërosol (10 mgr hydrochloras acetylcholini per cc verstuiwingsvloei-stof) met physostigmine (0,5 mgr sulfas physostigmini per cc) op de rechterlong tijdens dubbelzijdige luchtademhaling.

t		O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
19.35		14,2	60,5	12,4	57,5	33
20.17		13,4	60,4	13,8	58,0	36
20.20	R acetylcholine-aërosol met physostigmine					
20.34		13,7	48,2	11,9	50,4	66
20.45		12,9	25,6	10,0	30,0	58
20.47	R geen aërosol meer					
21.00		14,2	52,1	12,4	45,2	58
21.30		12,9	51,2	12,0	50,8	41
22.42		12,1	54,5	12,3	52,8	37
22.44	R aërosol als voren					
23.01		10,9	28,4	9,8	32,7	55

door toevoeging van physostigmine. Een overzicht van de oudere literatuur is te vinden bij de Burgh Daly (1933).

Tezamen met het constrictorisch effect van acetylcholine op de longvaten treedt vrijwel steeds een belangrijke bronchoconstrictie op en zeer waarschijnlijk ook een verandering van de elasticiteit of de viscositeit van de long. Indirect kan ook hierdoor een wijziging van de bloedstroom tot stand komen.

Bij eigen onderzoek konden de gegevens over acetylcholine, verkregen bij kunstmatig doorstroomde longen, worden bevestigd bij het levende dier. Evenals von Euler waren wij verrast door de krachtige constrictieve werking van deze stof, in ons geval toegepast als aerosol aan één zijde in combinatie met physostigmine (tabel 49). Bovendien kon bij het konijn een vaatverwijdend effect van acetylcholine, zonder toevoeging van physostigmine, worden aangetoond (tabel 50).

Volledigheidshalve moet bij tabel 49 vermeld worden, dat de rechterlong tevoren reeds behandeld was (tot 18.40 uur) met een histamine-aërosol, waaraan het anti-histaminicum neoantergan (2786 R.P.) was toegevoegd. De reactie op acetylcholine wordt hierdoor echter niet merkbaar beïnvloed, zoals uit de volgende proeven kan blijken.

Door een acetylcholine-aërosol zonder physostigmine stijgt de zuur-

TABEL 50.

Invloed van een acetylcholine-aërosol (2,5 mgr hydrochloras acetylcholini per cc verstuivingsvloeistof) zonder en met physostigmine (0,3 mgr sulfas physostigmini per cc) op de rechterlong tijdens dubbelzijdige luchtademhaling. Antagonistisch effect van atropine (10 mgr atropine-base opgelost met zwavelzuur q.s. per cc).

t		O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal cc min.	% R	totaal cc	% R	
12.00		12,0	56,7	12,5	54,4	28
12.30		13,2	57,6	13,0	56,9	30
13.00		11,8	54,2	13,3	54,9	30
13.20	R acetylcholine-aërosol zonder physostigmine					
13.40		12,3	59,3	12,7	55,1	30
13.45	R idem met physostigmine					
14.00		13,2	52,3	13,4	53,0	34
14.30		12,6	36,5	14,0	35,7	36
14.36	R als voren met atropine					
14.41		12,8	39,3	13,4	41,1	38
14.56		13,2	52,3	12,5	49,6	40
15.27		12,5	52,8	12,4	50,0	39
15.32	R geen aërosol meer					
16.38		12,0	55,8	11,7	52,1	37

stofopname van de rechterlong (tabel 50); na toevoeging van physostigmine slaat deze geringe stijging om in een krachtige daling, waarbij ook de ventilatie vermindert. Atropine doet het effect vrijwel geheel verdwijnen.

Het geringe vaatverwijdend effect van een acetylcholine-aërosol zonder physostigmine blijkt ook uit het verloop van de zuurstofopname in tabel 51. De acetylcholine-concentratie van de te verstuiven vloeistof was hier hoog (10 mgr per cc).

TABEL 51.

Invloed van een acetylcholine-aërosol (10 mgr hydrochloras acetylcholini per cc verstuivingsvloeistof) zonder physostigmine op de rechterlong bij dubbelzijdige luchtademhaling.

t		O ₂ opname		ademlucht		n
		totaal	% R	totaal	% R	
		cc min.		cc		
12.00		15,1	52,3	14,8	54,1	30
12.28		13,2	51,5	13,4	52,2	30
12.30	R acetylcholine-aërosol					
12.40		13,9	52,5	14,0	52,1	30
13.00		13,8	54,3	13,4	53,7	32
14.03		14,1	55,3	14,0	51,4	32
15.00		14,1	58,2	14,0	50,7	30
15.02	R geen aërosol meer					
15.30		15,1	56,9	14,4	52,1	35

Het aandeel van de rechterlong in de zuurstofopname stijgt na toediening van een acetylcholine-aërosol van 52% tot 58%. Opvallend is de traagheid,

TABEL 52.

Invloed van een choline-aërosol (150 mgr hydrochloras cholini per cc verstuivingsvloeistof) op de rechterlong bij dubbelzijdige luchtademhaling.

t		O ₂ opname		ademlucht		n
		totaal	% R	totaal	% R	
		cc/min.		cc		
11.29		17,3	53,2	11,7	53,9	42
12.00		17,3	53,2	12,2	54,1	39
12.08	R choline-aërosol					
12.22		16,5	51,1	11,3	53,1	39
12.52		16,9	50,9	11,2	52,7	42
13.52		16,3	49,7	10,8	52,8	46
14.37		16,4	50,0	12,0	54,2	42
14.39	R geen aërosol meer					
15.06		17,0	51,2	12,3	55,3	42

waarmede zich het effect ontwikkelt. Ook het verdwijnen ervan, ofschoon niet lang genoeg nagegaan, schijnt lange tijd in beslag te zullen nemen. Aangezien acetylcholine snel hydrolyseert, zou men hier aan een werking van kleine doses choline kunnen denken.

Een aerosol met hoge choline-concentratie (150 mgr choline-chloride per cc verstuivingsvloeistof) veroorzaakt echter geen vaatverwijding, doch eerder een lichte vasoconstrictie (tabel 52).

In verhouding tot de werking van acetylcholine met physostigmine valt dit effect van hoge choline-concentraties geheel in het niet. Het grote verschil tussen de werking van acetylcholine met en zonder physostigmine was aanleiding om ook het effect van physostigmine alléén te onderzoeken (tabel 53).

TABEL 53.

Invloed van een physostigmine-aërosol (1 mgr sulfas physostigmini per cc verstuivingsvloeistof) op de rechterlong bij dubbelzijdige luchtademhaling.

t	O ₂ opname		ademlucht		n
	totaal cc./min.	% R	totaal cc	% R	
12.20	15,1	53,6	13,4	49,3	38
12.59	13,0	53,1	12,6	50,0	32
13.23	R physostigmine-aërosol				
13.45	13,3	51,9	13,8	47,8	30
14.45	14,3	50,3	14,3	49,6	29

De zuurstofopname van de rechterlong wordt relatief iets geringer. Het effect is minimaal in vergelijking met dat van acetylcholine en physostigmine tezamen.

Indien de vaatvernauwing, welke bij stikstofademhaling optreedt, veroorzaakt wordt door een ophoping van acetylcholine in de stikstoflong, zal het effect door atropine geremd en door physostigmine versterkt worden. Weliswaar is het konijn bijzonder ongevoelig voor atropine, doordat deze stof snel wordt afgebroken (zie Meyer—1936—pg. 197), maar tabel 50 laat zien, dat de werking van een acetylcholine-aërosol wel degelijk door toevoeging van atropine kan worden tenietgedaan. Het effect van stikstofademhaling blijkt evenwel niet door atropine te worden opgeheven (tabel 54).

Er valt alleen waar te nemen, dat bij het ademen van een atropine-aërosol het aandeel van de behandelde long in de zuurstofopname op een hoger niveau komt te liggen. De dalende reeks van waarden wordt echter op dit niveau voortgezet. Van het opheffen of remmen van de reactie der vaten op lage zuurstofspanningen is geen sprake. Wel schijnt atropine zelf in deze proef een geringe vaatverwijdende werking uit te oefenen. In twee andere proeven met een atropine-aërosol van hogere concentratie (50 en 180 mgr sulfas atropini per cc) werd deze werking niet waargenomen.

TABEL 54.

Invloed van een atropine-aërosol (10 mgr atropine-base, opgelost met zwavelzuur q.s. per cc verstuiwingsvloeistof) op de rechterlong tijdens het eenzijdig ademen van 3,6% zuurstof.

t	insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
16.38	L 21 , R 21	12,0	55,8	11,7	52,1	37
16.46	L 66 , R 3,6					
17.17	"	12,1	50,4	8,8	54,5	47
17.47	"	11,5	47,0	9,6	53,1	49
18.17	"	11,5	39,1	10,6	50,9	45
19.17	"	12,6	37,3	11,1	53,2	46
20.27	"	13,5	37,0	10,6	50,0	56
20.43	R atropine-aërosol	"				
20.52	"	13,9	42,4	12,0	51,7	—
21.23	"	14,1	40,4	10,4	50,0	48
22.23	"	14,4	37,5	9,8	49,0	51
23.23	"	15,9	39,6	11,2	47,3	54
0.10	R geen aërosol meer	"				
0.43	"	14,6	34,3	10,2	48,0	62
1.11	"	14,1	34,7	10,4	49,0	55
1.20	8 mgr sulfas atropini intraveneus	"				
1.23	"	14,3	33,1	10,4	50,0	66
1.28	"	14,6	34,9	10,9	49,5	58

Ook een versterkende werking van physostigmine op het ontstaan van de vaatvernauwing bij eenzijdige stikstofademhaling is niet vast te stellen (tabel 55).

TABEL 55.

Invloed van een physostigmine-aërosol (1 mgr sulfas physostigmini per cc verstuiwingsvloeistof) op de rechterlong tijdens het eenzijdig ademen van 3,6% zuurstof.

t	insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
12.20	L 21 , R 21	15,1	53,6	13,4	49,3	38
12.59	"	13,0	53,1	12,6	50,0	32
13.23	R physostigmine-aërosol	"				
14.45	"	14,3	50,3	14,3	49,6	29
14.55	"					
15.11	L 66 , R 3,6	14,0	50,7	13,6	49,3	34
15.53	"	14,2	51,4	13,3	48,9	32
18.53	"	13,4	44,0	14,6	48,6	30
19.43	"	14,7	44,2	15,8	47,5	30

De vermindering van het aandeel van de rechterlong in de zuurstof-opname bij het ademen van 3,6% zuurstof in combinatie met een physostigmine-aërosol is in deze proef zeker niet sterker dan normaal, eerder het tegendeel.

Uit de onbetekende invloed, die atropine en physostigmine — stoffen, die het effect van acetylcholine in zo sterke mate kunnen wijzigen — op de vaatvernauwing door zuurstofgebrek uitoefenen, blijkt, dat de werking van acetylcholine en die van hypoxie niet identiek zijn.

D. Proeven met histamine.

Volgens Dale en Richards (1918) werkt histamine in het algemeen verwijdend op de capillairen en vernauwend op de arteriën en arteriolen. Strikt genomen kan men, met het oog op de ongelijke werking bij verschillende diersoorten, niet méér zeggen, dan dat de verwijdende werking van histamine meer peripheer aangrijpt dan het vernauwende effect. Een vasodilatatie treedt niet op, als van te voren niet een zekere vaattonus aanwezig is. Bij de hond verwijderen nog de arteriolen, bij de kat vrijwel alleen de capillairen en bij knaagdieren, zoals konijn en cavia, kan men bij doorstromingsproeven in het geheel geen vaatverwijdend effect aantonen. Dit alles geldt voor vaatgebieden van de grote circulatie.

Over de werking van histamine op de kleine circulatie van verschillende diersoorten (hond, kat en konijn) geeft het werk van Dixon en Hoyle (1930) inlichtingen. Terwijl bij hond en kat de longcirculatie volgens hen voornamelijk een indirecte invloed ondervindt van injectie van histamine, ontstaat bij het konijn een zeer sterke stijging van de pulmonalisdruk door constrictie van de longarteriolen. Woodbury en Hamilton (1941) hebben eveneens het effect van histamine op de druk in de art. pulmonalis bij hond, kat en konijn onderzocht en komen tot de conclusie, dat de stijging bij de hond voornamelijk berust op een versterkte doorstroming, bij de kat en het konijn daarentegen meer op een constrictie van de longvaten.

Een overzicht van de literatuur vóór 1930 vindt men bij Feldberg en Schilf (1930, pg. 298). Een directe verwijding van longcapillairen door histamine is noch bij het konijn, noch bij andere diersoorten met zekerheid waargenomen. Wel kan bijv. bij de kat het bloedvolume in de long toenemen door constrictie der venen. Ook een vergroting van de permeabiliteit van het capillair-endotheel, welke tot uittreding van plasma en erythrocyten voert, treedt bij konijnen, uitgezonderd in de conjunctivaalvaten, niet op (Feldberg en Schilf 1930, pg. 241 en 362). Een nadere analyse van de histamine-werking op de longvaten van aap en hond geven de Burgh Daly en medewerkers (1938, 1940). Histamine gaf in hun proeven zowel een constrictie van de arteriële als van de veneuze longcirculatie. De invloed op de longcapillairen blijft onbekend.

Samenvattend kan men zeggen, dat histamine bij het konijn vrijwel uitsluitend constrictorische vaatreacties opwekt. De gevoeligheid van de longvaten voor histamine is geringer dan die van de vaten der grote circulatie. Een typisch effect op de longcapillairen ontbreekt of is althans niet met zekerheid bekend. Vooral de arteriolen contraheren. De weinig

gedetailleerde kennis over de werking van histamine op de longvaten bij het konijn is waarschijnlijk een gevolg van het feit, dat de meeste proeven werden verricht met kunstmatige doorstroming. Konijnelongen zijn voor deze onderzoekingsmethode niet zeer geschikt.

Bij eigen onderzoek met eenzijdige toediening van histamine als aerosol kon een vermindering van de zuurstofopname van één long bij het levende konijn worden aangetoond (tabel 56 en 57). Het effect van histamine op de ventilatie der long is soms enorm (tabel 56), maar toch vaak minder geprononceerd dan de vermindering van de zuurstofopname (tabel 57). Juist bij de gebruikte wijze van toedienen zou men echter een sterke bronchiale reactie verwachten. Misschien hangt dit samen met het feit, dat volgens gegevens uit de literatuur (Feldberg en Schilf—1930, pg. 110) narcose met aether of urethaan de contractie der bronchiaalmusculatuur door histamine bij knaagdieren zeer kan verzwakken. Dit geldt eveneens voor veranderingen der vaatwijdte, doch in mindere mate, althans in de grote circulatie (Dale en Laidlaw—1911). Ook de duur van de narcose schijnt van belang te zijn. Bij de beoordeling van de onderhavige proeven moet dus rekening worden gehouden met de toegepaste langdurige urethaan-narcose.

TABEL 56.

Invloed van een histamine-aërosol (50 mgr dihydrochloras histamini per cc verstuivingsvloeistof) op de rechterlong bij dubbelzijdige luchtademhaling.

t	O ₂ opname		ademplucht		n
	totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
11.55	13,0	50,0	13,7	55,5	32
12.55	14,8	49,3	12,2	54,9	43
13.08	15,5	52,3	12,4	54,8	41
13.22 R histamine-aërosol					
13.37 R geen aërosol meer	14,5	6,2	12,1	8,3	35
13.39 ¹⁾	15,7	36,2	15,6	29,5	—
13.47	15,7	38,9	13,6	34,5	32
14.12	16,3	47,2	15,4	48,1	31
14.52	16,0	50,6	14,6	51,4	33
16.00	16,4	51,2	14,3	53,8	38

¹⁾ Herstel tijdens de bepaling van 13.37 uur.

In tabel 56 ziet men reeds na 15 minuten aerosol-inhalatie een zeer sterk effect van histamine op de zuurstofopname van de rechterlong, welke daalt tot slechts 6,2% van het totaal. In de volgende proef (tabel 57) treedt niet zo'n sterke reactie op, hetgeen, behalve op de lagere dosering, op een diepere narcose kan berusten.

In hoeverre de geringere zuurstofopname werkelijk aan een vermindering van de bloedstroom in de ene long moet worden toegeschreven, laat zich

TABEL 57.

Invloed van een histamine-aërosol (23 mgr dihydrochloras histamini per cc verstuiwingsvloeistof) op de rechterlong bij dubbelzijdige luchtademhaling.

t	O ₂ opname		ademplucht		n
	totaal cc, min.	% R	totaal cc	% R	
11.12	14,3	54,5	14,8	60,1	25
11.45	13,4	58,9	14,9	60,4	26
12.55	13,5	59,3	13,9	60,4	28
13.42	12,8	58,6	14,4	59,0	27
13.44	R histamine-aërosol (pH 7)				
13.55	12,8	44,5	12,6	48,4	33
14.06	13,4	44,8	14,2	51,4	32
14.08	R geen aërosol meer				
14.36	12,9	48,1	12,8	54,7	31
14.55 ¹⁾	13,5	53,3	11,1	59,4	32
15.08	15,6	57,7	13,4	58,2	34
16.28	12,8	62,5	13,0	64,6	30

¹⁾ Gesloten ademsystemen gevuld met zuurstof.

evenals bij de reactie op acetylcholine moeilijk beoordelen. Vrijwel parallel met de zuurstofopname vermindert immers ook de ventilatie van de long. Bij een sterke beperking van de ventilatie kan de alveolaire zuurstofspanning dalen, waardoor ook de opname van zuurstof moet lijden. Deze gang van zaken is niet denkbeeldig, daar het dier tijdens de registratie lucht uit een gesloten systeem ademt. Beter ware het geweest om zuurstof te laten ademen, omdat dan veel minder kans bestaat op een critieke daling van de alveolaire zuurstofspanning in de ene long.

In bovengenoemde proeven is het niet mogelijk het effect van histamine op de circulatie en op de ventilatie van de long te scheiden. In sommige andere proeven, waarbij een minder hevig effect optrad, was echter uitsluitend een vermindering van de zuurstofopname te zien (zie de eerste helft van tabel 58). Dit wijst er op, dat histamine onder sommige omstandigheden rechtstreeks de longvaten kan vernauwen. Het ontbreken van veranderingen in de ventilatie zou hier verklaard kunnen worden door het remmende effect van een langdurige en diepe urethaan-narcose, die juist de gevoeligheid der bronchiaalspiieren voor histamine schijnt te verminderen (pg. 141).

Het volledig herstel van de normale longfunctie na onderbreking van de toediening van histamine duurt ongeveer een half uur. Merkwaardig is, dat daarna een zekere omkering van het effect, een geringe vergroting van de ventilatie en van de zuurstofopname optreedt.

De moderne anti-histaminica tonen zich ook bij deze reacties op histamine effectief. Volgens Ramanamany (1944) verdwijnt de beschermende werking van antergan (2.359 R.P.) en neoantergan (2.786 R.P.)

ten opzichte van de histamine-bloeddruk daling bij konijnen door verschillende narcotica, o.a. urethaan. Voor de reactie van de longvaten en bronchi van het konijn is dit volgens onze ervaring niet het geval. Tabel 58, de voortzetting van tabel 57, waarin een duidelijke reactie op histamine kon worden aangetoond, laat zien, dat bij hetzelfde proefdier de toevoeging van neoantergan (2.786 R.P. of „maléate acide de dimethyl-aminoethyl-N. methoxy. 4. benzyl-N-amino. 2. pyridine") het effect doet verdwijnen.

TABEL 58.

Invloed van een histamine-aërosol (23 mgr dihydrochloras histamini per cc verstuiwingsvloei stof) en antagonistisch effect van neoantergan (0,1 mgr per cc) op de rechterlong tijdens dubbelzijdige luchtaadmehaling.

t		O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal cc. min.	% R	totaal cc	% R	
16.28		12,8	62,5	13,0	64,6	30
16.30	R histamine-aërosol					
16.40		13,0	58,5	12,2	61,5	34
16.55		12,7	55,1	11,7	59,0	32
17.50		14,5	51,0	10,8	60,2	39
18.01 ¹⁾		15,0	52,0	9,9	60,6	39
18.05	R als voren met neoantergan					
18.19		16,0	58,1	9,9	57,6	47
18.38		13,9	62,6	10,2	58,8	42
18.40	R geen aërosol meer					
19.35		14,2	60,5	12,4	57,5	33
20.17		13,4	60,4	13,8	58,0	36

1) Gesloten ademsysteem gevuld met zuurstof.

De reductie van het aandeel der rechterlong in de totale zuurstofopname, verkregen door het ademen van een histamine-aërosol, wordt door toevoeging van neoantergan aan dit aërosol geheel opgeheven.

Zowel lokaal toegediend histamine als lage zuurstofspanningen hebben een vernauwende werking op de longvaten. Het is daarom van belang, dat in de litteratuur talrijke aanwijzingen te vinden zijn voor een verband tussen het histamine in de longen en hypoxie.

Histamine komt voor in extracten van allerlei organen. Longextracten onderscheiden zich door hun hoog histaminegehalte (Best, Dale, Dudley en Thorpe—1927). Deze auteurs menen, dat een zó hoge concentratie nauwelijks zonder physiologische betekenis kan zijn. Eén van de mogelijkheden is volgens hen, dat histamine in het veneuze bloed, afkomstig van weefsels met een intensieve stofwisseling, door de long wordt opgevangen en eventueel voor een latere bestemming bewaard. Het feit, dat naast histamine in de long een enzym — histaminase — werd gevonden,

was voor Mac Gregor en Peat (1933) aanleiding om na te gaan of inactivatie van histamine, behalve in weefselbrij, ook optrad in de kunstmatig doorstroomde long van honden. Het normale histaminegehalte van de long veranderde dan echter niet. Wel kon een gedeeltelijke inactivatie worden vastgesteld van histamine, toegevoegd aan de doorstromingsvloeistof (gedefibrineerd bloed). Het gehalte in de long zelf nam daarbij toe. Ook volgens Sibul (1935) kan bij kunstmatige doorstroming van kattelungen een gering deel van toegevoegd histamine uit de doorstromingsvloeistof verdwijnen.

Tarras-Wahlberg (1936) kon door middel van hartpuncties een verschil in pharmacodynamische activiteit van veneus en arterieel bloed aantonen, hetgeen gedeeltelijk zou berusten op een verschil in gehalte aan actief histamine. Dit moet dus in de long aan het bloed worden onttrokken. Hij maakt onderscheid tussen een gebonden inactieve en een vrije, biologisch actieve vorm, beide voorkomend in plasma. Bij extractie met trichloorazijnzuur komt de gebonden vorm vrij. Asphyxie veroorzaakt een toename van vrij histamine in het bloed en tevens een hoger histaminegehalte in de long. Ahlmark, Kornerup en Tarras-Wahlberg (1938) komen op grond van hun experimenten eveneens tot de conclusie, dat de longen van katten en konijnen in vivo histamine, geïnjecteerd in de circulatie, gedeeltelijk kunnen binden. Zij binden één long aan de hilus af en vinden na een histamine-infuus een hoger histaminegehalte in de andere, vrij doorstroomde long. Op deze wijze kunnen zij ook demonstreren, dat ventilatie van één long en doorstroming met Ringeroplossing het histaminegehalte doen afnemen.

In dit verband kunnen ook de onderzoeken van Eichler en Speda (1940) van belang zijn. Zij vonden, dat het histaminegehalte van het bloedplasma bij katten afhankelijk was van de ademhaling. Bij hyperventilatie, door welke oorzaak ook, daalt het gehalte in plasma, bij hypoventilatie stijgt het. Ook door het ademen van 10% zuurstof vinden Eichler, Speda en Wolff (1943) een toename van histamine in extracten van veneus bloedplasma bij katten. Na 10 tot 30 minuten hypoxaemie kon volgens hen het gehalte zelfs toenemen van 0,1 γ per cc tot de zeer hoge waarden van 100 à 400 γ per cc! Na ongeveer 80 minuten daalde dit weer tot bijna de beginwaarde. Zó hoge concentraties kunnen niet in actieve vorm aanwezig zijn. Men moet aannemen, dat zij bij de extractie uit een inactief voorstadium worden gevormd.

Uit al deze onderzoeken, die hier niet nader kritisch beschouwd zullen worden, blijkt, dat de longen waarschijnlijk een rol spelen in de histamine-stofwisseling en dat de zuurstofvoorziening één van de factoren is, welke nauw bij dit proces zijn betrokken. Dit laatste is niet te verwonderen, daar de fermentatieve afbraak van histamine door histaminase of diamino-oxydase een oxydatief proces is, waarbij moleculaire zuurstof als waterstof-acceptor dient (Zeller—1942).

Wanneer asphyxie een verhoging geeft van het gehalte van de longen aan histamine — een stof, die de vaten vernauwt — en bovendien een vaatvernauwing wordt waargenomen bij lokaal zuurstofgebrek in de long,

ligt het voor de hand een causaal verband tussen het hogere histaminegehalte en de vaatvernauwing bij zuurstofgebrek te vermoeden.

In de eerste plaats is daarom nagegaan, of ook bij mijn proeven het histaminegehalte van de stikstoflong hoger was dan dat van de zuurstoflong. Voor het bereiden van een extract werden de longen zo spoedig mogelijk na de dood van het proefdier uitgenomen, fijn geknipt, geëxtraheerd met 10% trichloorazijnzuur (7,5 cc per gr weefsel) en verwerkt volgens C o d e (1937). Het uiteindelijk extract werd getest op de caviadarm tegen bekende oplossingen van histamine-dihydrochloride. Toevoeging van atropine had geen invloed op de resultaten, hetgeen in overeenstemming is met het relatief lage cholinegehalte van longextracten (G a d d u m —1936). De nauwkeurigheid van deze methode ligt in de buurt van 10%. Meestal werd niet met geatropiniseerde caviadarm gewerkt, omdat de gevoeligheid er onder lijdt (R i e s s e r —1937).

In een drietal proeven (tabel 59, nr. 17, 2 en 1), waarbij één long 0,22% zuurstof ademde, bleek het histaminegehalte van de stikstoflong steeds belangrijk hoger te zijn dan dat van de zuurstoflong, welke met vrijwel zuivere zuurstof werd geventileerd. In het begin van deze proeven werden, zolang zich nog geen vermindering van de doorstroming in de stikstoflong had ontwikkeld, lage waarden voor de arteriële zuurstofverzadiging gevonden en bestond dus een algemene hypoxaemie.

TABEL 59.

tabel- nr.	stikstofademhaling		histaminegehalte (% per gr)		verschil in %
	duur	O ₂ %	stikstof- long	zuurstof- long	
17	6½ uur	0,22	14,2	10,4	+ 37
2	9½ uur	0,46	12,4	7,2	+ 74
1	9 uur	0,22	10,0	6,3	+ 59
5	13 uur	4,65	7,0	6,1	+ 15
—	5½ uur	5,10	23	22	+ 5

Bij proeven echter, waarin een tijdelijke algemene hypoxie werd voorkomen, doordat de stikstoflong mengsels met een hoger zuurstofgehalte ($\pm$ 5%) ademde (tabel 59, nr. 5 en volgende), was nauwelijks een verhoging van het histaminegehalte van de stikstoflong te vinden. De hogere absolute waarden van het long-histamine in de laatste proef van tabel 59 kunnen misschien verklaard worden door een afwijkende narcose met pernocton-morphine. Hierbij ontstond een zeer sterke depressie van de ademhaling, doch geen hypoxaemie. Het aantal der proeven is te gering om definitieve conclusies te trekken. De resultaten wijzen er echter op, dat de vaatvernauwing, welke zich in de stikstoflong ontwikkelt, niet met een stijging van het histaminegehalte van het longextract gepaard behoefte te gaan. Wel schijnt het histaminegehalte in de stikstoflong te stijgen bij algemene hypoxaemie of bij sterkere graden van lokaal zuurstofgebrek. Een evenwichtsverschuiving tussen een gebonden inactieve en

een vrije actieve vorm van histamine in het longweefsel onder invloed van een lage zuurstofspanning zal bij bepalingen in extracten niet tot uiting kunnen komen.

Met het doel nadere gegevens omtrent de betekenis van histamine voor de vaatreactie bij stikstofademhaling te verkrijgen, is vervolgens getracht een toestand van veranderde gevoeligheid voor histamine tot stand te brengen. Indien de reactie dan anders zou verlopen, ware hierin een belangrijke aanwijzing te vinden.

Een verhoogde gevoeligheid voor histamine ontstaat bij dubbelzijdige bijnierextirpatie. Gegevens over het verband tussen de activiteit van de bijnieren en de gevoeligheid voor histamine komen veelvuldig in de literatuur voor en hebben ten dele betrekking op de vraag, of de sensibilisatie voor histamine na adrenalectomie te wijten is aan een uitval van het merg of van de bijnierschors. Feldberg en Schilf (1930, pg. 198 e.v.) refereren de onderzoeken vóór 1930, maar ook daarna zijn nog vele publicaties over dit onderwerp verschenen.

Het merghormoon, adrenaline, kan de resistentie van bijnierloze ratten tegen histamine verhogen, doch niet tot normaal (Ingle—1937). Grotendeels berust dit op een histamine-adrenaline-antagonisme (Wijman en Tum Suden—1931), ofschoon Perla en Gottesman (1929) ook een ander „echt hormonaal” adrenaline-effect van langere duur meenden te kunnen aantonen. Er is niet alleen een farmacologisch antagonisme, maar ook een physiologische wisselwerking (Dale—gerefer. door Gaddum—1936): een histamine-injectie kan adrenaline-secretie opwekken. Omgekeerd kan adrenaline een hyperhistaminaemie veroorzaken (Staub—1946). Volgens Szczygielski (1932) zou histamine bij het konijn echter niet op de adrenaline-secretie werken, wel bij de kat. Uit het werk van Tarras-Wahlberg (1936) blijkt, dat ook bij het konijn het vrije bloed-histamine stijgt na adrenaline.

De bijnierschors evenwel is voor de resistentie tegen histamine volgens de meeste auteurs van grotere betekenis. Dit wordt enigszins verklaard door het werk van Karady, Rose en Browne (1940), die na adrenalectomie bij ratten een vermindering van het histaminase-gehalte in de long vonden, op te heffen door cortine. Het verdwijnen van histamine uit de weefsels verloopt echter volgens Rose en Browne (1938) niet evenredig met het histaminase-gehalte, zodat nog andere factoren een rol moeten spelen. Ook in vivo daalt het vermogen van de rat, histamine af te breken na adrenalectomie en herstelt het zich door toevoer van cortine (Rose en Karady—1939). Het histaminegehalte van maag, darm, lever en long stijgt boven de normale waarde bij bijnierloze ratten (Rose en Browne—1940).

Quantitatief gezien, kan de gevoeligheid voor histamine bij ratten na bijnierextirpatie wel 10—20 maal zo groot worden. Over konijnen bestaan weinig gegevens (Oikiwa—1931, Hirano—1939). Slechts een geringe sensibilisatie werd aangetoond. De experimenten werden evenwel verricht bij dieren, die maandenlang na de operaties, waarbij beide bijnieren met een interval van 1 tot 8 maanden werden verwijderd, in leven bleven. Herhaaldelijk kon hypertrophisch accessorisch schorsweefsel worden waarge-

nomen, waaruit volgt, dat een gedeeltelijk herstel van de functie is opgetreden. Bij een korter tijdsinterval zou m.i. een sterkere sensibilisatie mogelijk geweest zijn.

Ook voor andere stoffen hebben de bijniereen een ontgiftende functie. Het effect is niet specifiek voor histamine. Proeven met bijnierextirpatie kunnen dus alleen bijkomstige steun verlenen aan de hier te toetsen veronderstelling, dat histamine een rol speelt bij de vernauwing der longvaten door lokaal zuurstofgebrek.

Uit eigen proeven met dubbelzijdige adrenalectomie bleek, dat de ingreep inderdaad invloed heeft op de beschreven vaatreactie.

De bijniereen werden na een zijdelingse lumbodorsale incisie retroperitoneaal blootgelegd. Een speciale spreider diende voor het openhouden der operatiewonde. Het verwijderen der bijniereen geschiedde door wegzuigen van het zachte weefsel met een stevig glazen buisje met scherpe rand. Eerst werd met twee pincetten de kapsel opengescheurd en vervolgens leeggezogen. Vaatlaturen werden niet gelegd, daar de bloeding zeer beperkt blijft na het aanbrengen van een propje watten en het sluiten der wonde. Voorzichtigheid is geboden op de plaats, waar het kapsel van de rechter bijnier is vergroeid met de wand van de v. cava. Meestal gelukt het de bijniereen, op enkele stukjes ter grootte van een zandkorrel na, geheel te verwijderen.

De bijnierloze konijnen zijn zeer gevoelig reeds voor geringe graden van hypoxaemie, welke in proeven met de verzadigingsmethode kunnen optreden. Enkele uren na de ingreep volgt veelal tijdens de proef, onder een progressieve bloeddrukdaling, de exitus. Doch ook bij zuurstofademhaling kan de dood van het genarcotiseerde proefdier reeds 4 uren na dubbelzijdige verwijdering van de bijniereen optreden. Reiss (1934) vermeldt als maximale duur van overleven na adrenalectomie in één tempo bij het konijn een termijn van 10 tot 50 uren. Verwijdert men de tweede bijnier een week na de eerste, dan kunnen konijnen veel langer blijven leven, omdat accessorisch schorsweefsel inmiddels kan hypertrophieren.

Zowel gelijktijdige als successieve extirpatie zijn in onze proeven toepast. Deze laatste wordt opvallend beter verdragen, zelfs wanneer slechts enkele dagen verlopen tussen beide operaties. De proeven, welke alle met behulp van de verzadigingsmethode zijn uitgevoerd, moeten als oriënterend beschouwd worden. Soms werd de adrenalectomie gecombineerd met enkel- of dubbelzijdige ingrepen aan de thoracale sympathische grenstreng. Ook werd bij enkele proeven tevens een kleine dosis synthetisch schors-hormoon (1 à 2 mgr Doca) toegediend om de gevolgen van de ingreep te verzachten. Een voortzetting van deze proeven met de spannings- en de spiographische methode lijkt aangewezen, omdat daarbij de reactie van de stikstoflong op minder zuurstofarme mengsels kan worden onderzocht en een algemene hypoxaemie, met zijn funeste gevolgen voor de toestand van het bijnierloze dier, kan worden vermeden.

De bloeddruk werd gemeten met een kwikmanometer volgens een gewijzigde methode van Trendelenburg (1924).

De gevonden resultaten liepen zeer uiteen, doch laten zich schematisch in drie verschillende reactie-types samenvatten:

1. de gebruikelijke stijging van de arteriële verzadiging gedurende eenzijdige stikstofademhaling blijft uit en de verzadiging schommelt om lage waarden;
2. de stijging van de verzadiging, welke gewoonlijk 8 uren in beslag neemt, ontstaat reeds binnen zeer korte tijd (bijv. 15 minuten) en handhaaft zich op het bereikte peil;
3. diverse overgangen tussen de onder 1 en 2 genoemde reacties zijn mogelijk: na een snelle meer of minder duidelijke stijging daalt de verzadiging opnieuw.

De vermelding van een voorbeeld van het onder 3 genoemde reactie-type kan het afwijkend verloop van een proef met een bijnierloos konijn demonstrenen (tabel 60). Ingrepen aan het sympathisch zenuwstelsel of toediening van Doca vonden hier niet plaats.

TABEL 60.
Extirpatie rechter bijnier 5 dagen tevoren.

t	insp. O ₂ ‰	HbO ₂ ‰	bloeddruk mm Hg
9.30—10.30	Extirpatie linker bijnier. Pernoctonnarcose.		
11.30	L 98 , R 98		
12.00	"		65
12.23	"	98,9	
12.26	"		85
12.30	L 0,8 , R 98		
12.31 ^{1/2}	"	69,6	
12.34	"		82
12.38	"	76,5	
12.42	"		78
12.46	"	84,3	
12.48	"		78
12.53	"	79,5	
12.55	"		81
13.00	"	74,9	
13.02	"		77
13.07	"	75,2	
13.09	"		74
13.22	"	72,8	
13.24	"		70
13.37	"	72,9	
13.39	"		60
14.07	"	79,8	
14.10	"		46
14.38	"	81,7	
14.41	"		43
15.00	Exitus.		

Na een stijging van 69,6% tot 84,3% in 15 minuten begint de arteriële verzadiging opnieuw te dalen om praemortaal weer iets te stijgen. De lage bloeddruk, welke zich tijdens de zuurstofademhaling enigszins herstelt, daalt gedurig verder tot de dood van het proefdier. Bij sectie was de stikstoflong iets bleker dan de zuurstoflong. Het histaminegehalte der extracten van linker- en rechterlong was nagenoeg gelijk, respectievelijk 17 en 17,5 γ per gr.

Een andere proef (tabel 61) geeft een voorbeeld van het onder 2 genoemde reactie-type. Hier is echter ook de cervicale grensstreng met het eerste thoracale sympathische ganglion weggenomen aan de kant van de stikstoflong. Op zichzelf beïnvloedt deze ingreep het verloop van gewone proeven met eenzijdige stikstofademhaling niet. Het blijft echter een open vraag, of het effect na adrenalectomie er door wordt gewijzigd. Deze proef is een uitzonderingsgeval, maar het resultaat is te merkwaardig om het niet te vermelden.

TABEL 61.

Extirpatie van de rechter bijnier en van de rechter cervicale grensstreng tot en met het ggl. thoracale I, 4 dagen tevoren.

t	insp. O ₂ %	HbO ₂ %	bloeddruk mm Hg
10.15—11.00 Extirpatie linker bijnier. Pernoctonnarcose.			
11.43	L 98 , R 98		
12.06	"		69
12.35	"	99,5	
12.37	"		68
12.42	L 0,8 , R 98		
12.44 ^{1/2}	"	78,1	
12.46	"		84
12.53	"	95,0	
12.54	"		69
13.01	"	97,5	
13.02	"		64
13.12	"	98,0	
13.14	"		58
13.28	"	97,0	
13.30 Gasps.			22
13.31 Exitus.			

De arteriële verzadiging stijgt in 10 minuten van 78,1 tot 95% en bereikt daarmee vrijwel het definitieve peil, dat tot de dood van het proefdier blijft gehandhaafd. Toch bestaat ook hier een progressieve daling van de bloeddruk. Bij het uitnemen der longen was een duidelijk verschil in kleur tussen de blauwig-bleke stikstoflong en de diep-rose zuurstoflong te zien. Het histaminegehalte der extracten was gelijk: 18,5 γ per gr.

Een extreem kleurverschil werd gezien bij een soortgelijke proef. De

bijnieren waren in één tempo onder pernocton-narcose verwijderd en na de operatie was 1 mgr Doca intramusculair toegediend (waarschijnlijk te laat voor enig nuttig effect). Bij de overgang van zuurstofademhaling op eenzijdige stikstofademhaling (0,8% O₂) daalde de verzadiging van 98,3 tot 66,0% om na 15 minuten tot 79,5% en na 30 minuten tot 80,2% te stijgen. Onder de gewone daling van de bloeddruk trad even later, 35 minuten na het begin der stikstofademhaling, de dood in.

De zuurstoflong was normaal rose met enkele kleine atelectasen, de stikstoflong was uiterst bleek, sommige partijen zelfs zuiver wit. Een dermate groot kleurverschil, nog wel na stikstofademhaling van zo korte duur, is bij proeven zonder bijnierextirpatie nooit gezien. Het feit, dat ondanks deze zichtbare vasoconstrictie de verzadiging zo laag is gebleven, moet vrijwel zeker geweten worden aan de achteruitgang van de algemene toestand van het dier.

De snelle initiale stijging van de verzadiging, waargenomen, in een aantal proeven op bijnierloze dieren, berust derhalve vrijwel zeker op een vermindering van de doorstroming van de stikstoflong. De resultaten wisselen echter sterk en het aantal proeven van deze serie was te gering om een volledige analyse mogelijk te doen zijn. Toch is het duidelijk, dat de snelle achteruitgang van de algemene toestand van het dier, welke tot uitdrukking komt in de voortdurende daling van de bloeddruk, hierbij een grote rol speelt.

Het is bekend, dat de circulatie door dubbelzijdige adrenalectomie grote veranderingen ondergaat. De bloeddruk daalt en er ontstaat door bloedindikking een vermindering van het circulerende bloedvolume. Een toestand, die hiermede te vergelijken is, verkrijgt men bij verbloeding. Deze is door Kilian c.s. (1935) bestudeerd in verband met de longcirculatie. Bij oligaeemie door verbloeding lopen volgens hen eerst de longcapillairen hier en daar leeg, waardoor sommige gedeelten van de long a.h.w. uitgeschakeld worden uit de circulatie. Tenslotte worden alleen nog de grotere arteriolen en capillairen („Zufluszbahnen”) op de grenslijn tussen drie alveolen doorstroomd. De circulatie in de eigenlijke alveolenwand zou hierbij dus geheel ophouden en een hypoxaemie van het dier kan dan optreden. Deze beperking van de doorstroming van de long kan volgens Kilian het gevolg zijn van veranderde drukverhoudingen, doch ook van een actieve vasoconstrictie.

Bij onze proeven met bijnierextirpatie zal daarom rekening gehouden moeten worden met de mogelijkheid van een actieve vasoconstrictie in beide longen langs reflectorische of humorale weg op grond van de oligaeemie en de lage bloeddruk. Het effect van een gelijktijdig optredende, zuiver eenzijdige vasoconstrictorische prikkel kan hierdoor worden verminderd.

Terwijl dus bij adrenalectomie een verhoogde gevoeligheid voor lokaal zuurstofgebrek tot een sterker en sneller optredend effect van eenzijdige stikstofademhaling schijnt te leiden, kunnen algemene factoren een daling van de arteriële verzadiging veroorzaken en het gehele beeld vertroebelen. Dit gezichtspunt vormt althans een richtlijn voor de verklaring van de merkwaaardige en wisselende resultaten met bijnierloze dieren.

Samenvattend kan men zeggen, dat de resultaten van de proeven met adrenalectomie niet in tegenspraak zijn met de hypothese, dat de reactie der longvaten bij zuurstofgebrek op een vorming van histamine zou berusten. Een bewijs voor deze hypothese kan men er echter evenmin aan ontleen, enerzijds omdat na adrenalectomie ook een sensibilisatie voor andere stoffen kan optreden, anderzijds omdat de experimentele resultaten zo gecompliceerd zijn.

Een andere wijze om te onderzoeken, of de vernauwing der longvaten tengevolge van locale hypoxaemie berust op een werking van histamine, wordt gegeven door het gebruik van synthetische anti-histaminica. Van deze stoffen, die een grote mate van specificiteit tegen histamine bezitten (Halpern—1942, Pasteur Vallery-Radot, Hamburger en Halpern—1947) kwamen het antergan (2.339 R.P.), het neoantergan (2.786 R.P.) en het dimethylamino-2' propyl-1-N-phenothiazine (3.277 R.P.) ter beschikking. In tabel 58 is reeds aangetoond, dat neoantergan het effect van een histamine-aërosol op de longvaten kan tenietdoen.

In een reeks proeven, waarin een anti-histaminicum in de vorm van een aërosol werd toegediend aan de stikstoflong tijdens de ontwikkeling van een vaatvernauwing, kon worden vastgesteld, dat deze stoffen géén bescherming verlenen tegen de invloed van een langdurige hypoxie op de longvaten.

TABEL 62.

Invloed van een neoantergan-aërosol (minstens 25 mgr 2.786 R.P. per cc verstuivingsvloeistof) op de rechterlong tijdens het eenzijdig ademen van 3,6% zuurstof.

t	insp. O ₂ ‰	O ₂ opname		ademplucht		n
		totaal	% R	totaal	% R	
		cc/min.		cc		
12.12	L 21 , R 21	14,4	59,7	13,5	61,5	30
12.45	L 65 , R 3,6					
12.55	„	14,6	58,9	11,6	61,2	33
0.15	„	14,1	39,7	13,5	61,5	34
0.25	R neoantergan-aërosol	„				
0.55	„	15,2	39,5	11,6	57,8	39
1.29	„	13,2	34,1	12,7	58,2	51
3.26	„	13,6	27,2	14,1	55,3	32
4.17	„	14,5	27,6	11,4	53,5	31

Tabel 62 demonstreert de onwerkzaamheid van een aërosol met neoantergan. De verstuivingsvloeistof werd bereid uit tabletten, waarbij een onopgeloste rest, grotendeels zetmeel, werd afgefiltreerd. Het juiste gehalte kan daarom niet opgegeven worden, doch bedraagt minstens 25 mgr en maximaal 100 mgr per cc. Bij het begin der toediening was de zuurstofopname der stikstoflong van 59% tot 39,7% gereduceerd en de reeks van dalende waarden werd door het neoantergan geenszins onderbroken, zodat ondanks voortgezette toediening van het aërosol bij het einde der proef

een vrij stabiele waarde van ruim 27% werd bereikt. Ook met antergan (2.339 R.P.) werd een negatief resultaat verkregen. Ter aanvulling is enkele malen beproefd of een anti-histamine-aërosol de zuurstofopname in een normale long, welke lucht ademt, beïnvloedt, doch ook hier trad geen effect op.

Subcutane injecties van antergan (23 mgr) en van 3.277 R.P. (0,5 mgr en later nog 1,0 mgr) bij een konijn van bijna $2\frac{1}{2}$ kg hadden evenmin invloed op de verminderde zuurstofopname der stikstoflong. Deze stoffen werden in dezelfde proef gecombineerd met subcutane injecties van adrenaline (0,5 mgr), doch ook deze combinatie bleek onwerkzaam.

De hypothese, dat de vaatvernauwing in de stikstoflong zou berusten op een vorming of ophoping van histamine in de long tengevolge van lokaal zuurstofgebrek, verliest door het falen der anti-histaminica aan waarschijnlijkheid. Slechts indien deze stoffen alleen tegen exogeen (kunstmatig toegediend) en niet tegen endogeen (ter plaatse gevormd) histamine zouden blijken te werken, behoeft deze hypothese niet geheel te vervallen. Soms echter, zoals bij serumziekte en bij de anaphylactische shock, geven de anti-histaminica wel een bescherming tegen endogeen histamine. Toch beschermen zij niet tegen alle werkingen van histamine. Zo wordt door geen dezer stoffen, uitgezonderd het benadryl, de maagsap-hypersecretie opgeheven (Bovet en Walthert—1944), zelfs niet door het buitengewoon krachtig werkende 3.277 R.P. (Pasteur Vallery-Radot, Hamburger en Halpern—1947). In mijn proeven kon voor de long wel een antagonisme tegen histamine-aërosolen worden aangetoond (tabel 58) en dit niet alléén tegen de bronchospasmus. Want ook wanneer door een histamine-aërosol vrijwel uitsluitend de zuurstofopname daalde zonder dat een gelijktijdige vermindering van de ventilatie optrad, volgde na toevoeging van neoantergan een volledig herstel van de normale toestand.

Verder vormt de narcose nog een mogelijke complicatie, daar in dat geval volgens Ramanamany (l.c.) de histamine-bloeddrukdaling door anti-histaminica niet wordt tegengewerkt, doch zelfs versterkt (zie ook Staub—1939).

Bij het vormen van een definitieve conclusie uit de proeven met anti-histaminica blijft derhalve voorzichtigheid geboden. Er zijn echter nog een paar andere waarnemingen, die indirect tegen de veronderstelling pleiten, dat histamine de werkzame factor zou zijn. Neemt men een ophoping van histamine in de stikstoflong aan, dan zou men verwachten, dat de eindtoestand sneller bereikt wordt door kunstmatige extra-toevoer van histamine als aërosol. Dit blijkt niet zo te zijn. Men kan kunstmatig door een histamine-aërosol een toestand van verminderde circulatie (gemeten aan de zuurstofopname) in één long teweegbrengen en ziet dan bij stikstofademhaling, na beëindiging van de toediening van histamine, het effect hiervan gedeeltelijk verdwijnen, vóórdat het „stikstof-effect“ gelegenheid heeft verkregen zich te ontwikkelen. Het lijkt dus alsof beide effecten volledig onafhankelijk van elkaar optreden.

Tabel 63, een fragment van een proef, illustreert dit.

TABEL 63.

Invloed van een histamine-aërosol (50 mgr dihydrochloras histamini per cc verstuivingsvloeistof) op de reactie van de rechterlong bij het eenzijdig ademen van $\pm 6\%$ zuurstof (zie text).

t		insp. O ₂ %	O ₂ opname		ademlucht		n
			totaal cc/min.	% R	totaal cc	% R	
19.30		L 21 , R 21	16,6	52,4	14,5	55,9	35
20.30		„	16,9	52,7	14,2	57,1	34
21.17		„	16,6	53,0	14,3	56,9	35
21.20	R histamine-aërosol	L 67 , R ± 6					
21.35	R geen aërosol meer	„	17,8	31,5	14,4	34,0	41
21.45		„	18,9	35,5	14,0	40,0	34
22.25		„	19,8	43,4	15,6	50,7	36
23.05		„	18,8	45,2	16,1	54,7	34
0.06		„	18,0	47,2	15,9	54,7	34
1.07		„	17,7	44,1	16,3	53,4	34

Pas om 1.07 uur begint de zuurstofopname der rechterlong opnieuw te dalen tengevolge van de stikstofademhaling (6% zuurstof). Vóór die tijd herstelt zich het histamine-effect grotendeels, ondanks de lage zuurstofspanning in de stikstoflong.

Ook de volgende min of meer toevallige waarneming wijst op de verschillende aard van het histamine- en het stikstofeffect. Een konijn, dat niet reageerde op een histamine-aërosol (50 mgr per cc vloeistof), waarschijnlijk vanwege een te diepe narcose, vertoonde even later wel een reactie op stikstofademhaling.

Alles in aanmerking genomen, brengt de gehele reeks van proeven met histamine ons tot een conclusie, welke slechts een voorlopig karakter draagt. Niettegenstaande de theoretische en experimentele gegevens, welke een werking van histamine bij hypoxie waarschijnlijk maken, pleiten de resultaten met anti-histaminica en enkele afzonderlijke waarnemingen tegen de identificatie van histamine met het werkzame agens, dat de vernauwing der vaten van de stikstoflong tot stand brengt.

Een meer gedetailleerde kennis omtrent het werkingsmechanisme van anti-histaminica ten opzichte van endogeen histamine is nodig voor het trekken van een definitieve conclusie. Volgens Wells en medewerkers (1945), die de inactivatie van histamine door benadryl quantitatief hebben onderzocht, wordt het anti-histamine waarschijnlijk geadsorbeerd aan de plaats van inwerking van histamine en bestaat hierbij een competitie van beide stoffen. Pellerat (1946) heeft aangetoond, dat de anti-histaminica het endogene histamine in belangrijke mate mobiliseren en daarbij een verhoging van het histaminegehalte in het bloed veroorzaken. Het merkwaardige is nu, dat volgens deze onderzoeker belangrijke verschillen bestaan tussen de gevoeligheid van verschillende weefsels voor histamine en anti-

histamine, in die zin, dat een verhoogde gevoeligheid voor histamine kan samengaan met een verminderde gevoeligheid voor anti-histamine.

Zo kan men bijv. volgens hem een verhoogde gevoeligheid van de bronchi voor histamine, gepaard aan een verminderde gevoeligheid voor anti-histamine, zien samengaan met een verhoogde gevoeligheid voor anti-histamine van de huid, in combinatie met een geringe gevoeligheid voor histamine van dit weefsel. Deze uitspraak is gebaseerd op de waarneming van een asthma-aanval, als complicatie bij de succesvolle behandeling van een geval van urticaria met anti-histamine. De aanval zou dus veroorzaakt zijn door de inwerking van het gemobiliseerde endogene histamine op de voor anti-histamine weinig gevoelige longen.

Het is moeilijk te beoordelen, in hoeverre de geringe en wisselende resultaten van anti-histaminica bij de therapie van het asthma bronchiale in verband gebracht kunnen worden met een afwijkende gevoeligheid van de long voor deze stoffen. Zelfs het 3.277 R.P. bracht volgens Pasteur Vallery-Radot, Hamburger en Halpern (1947) slechts in 4 van de 21 gevallen genezing. Bij andere reacties van de long, zoals die op exogeen histamine, en bij de anaphylactische shock bestaat wel een antagonistische werkzaamheid. Indien de asthma-aanval, evenals andere allergische aandoeningen, op een werking van histamine zou berusten, laat zich de oorzaak van het geringe therapeutische succes slechts gissen. Misschien speelt een lage alveolaire zuurstofspanning tengevolge van de weinig efficiënte ventilatie een rol. In dat geval zou het mogelijk zijn het ontbreken van het effect van anti-histaminica, zowel bij het asthma als bij mijn proeven met zuurstofarme gasmengsels, te verklaren en toch aan het histamine een betekenis bij de genese van deze reacties te blijven toekennen. Resultaten van een gecombineerde therapie van het asthma met anti-histamine en zuurstof zijn mij niet bekend, zodat het voorgaande niet meer is dan een zeer voorlopige hypothese. Decourt (1942) vermeldt wel, dat de preventieve werking van deze stoffen veel beter is dan de therapeutische: is een aanval eenmaal ontketend, dan is hij moeilijk of in het geheel niet tegen te houden. Soms is het alsof het therapeutisch effect een soort van „alles-of-niets”-wet gehoorzaamt.

Wanneer wij de uitslag van de strijd tussen histamine en anti-histamine om de plaats van inwerking beschouwen als afhankelijk van het orgaanmilieu, behoeft het falen der anti-histaminica bij een reactie in hypoxisch longweefsel niet de betekenis te hebben, die men er anders aan zou hechten.

E. Proeven met novocaïne.

In het voorgaande is reeds enkele malen de mogelijkheid van het bestaan van intrapulmonale reflexen of van axon-reflexen in de long ter sprake gekomen (pg. 118). Een argument hiervoor vormt de aanwezigheid van talrijke intrapulmonale ganglioncellen, welke zou kunnen wijzen op een zekere periphere autonomie. Ook de interstitiële cellen in de long (Dijkstra—1938) kunnen als nerveuze elementen een rol spelen, hetzij bij de verwerking van autonome zenuwprikkels, hetzij bij een reactie op humorale prikkels. Door middel van degeneratie-proeven kon een betekenis

van axon-reflexen bij de reactie van de longvaten op hypoxie niet worden aangetoond (pg. 125). Toch zouden andere onderzoeksmethoden een functie van het intrapulmonale zenuwweefsel bij deze reactie aan het licht kunnen brengen.

Dat er reflexen in de long voorkomen, die m.i. zeer sterk aan axon-reflexen doen denken, blijkt uit de beschrijving, die Reinhardt (1934) geeft van de „pleuro-pulmonale reflex”, optredend bij mechanische prikkeling van de pleura bij het konijn. Zelfs bij lichte aanraking met een draadje ontstaat een kuiltje of groefje, ongeveer $\frac{1}{2}$ mm diep en breder dan de geprikkelde plaats. Juist de dieper liggende alveolen en de bronchiolus terminalis blijken bij microscopisch onderzoek (na fixatie) sterk vernauwd te zijn, terwijl de subpleurale alveolen een nagenoeg normale breedte bezitten. Na een bleekheid, die slechts enkele seconden duurt en het duidelijkst is in de peripherie van het groefje, volgt een donkerrode verkleuring, die vanuit het centrum zich snel uitbreidt naar de rand van de groef. Daarbuiten vormt zich in enkele minuten een lichtere rode hof met uitlopers en afzonderlijke rode vlekjes in de omgeving. Microscopisch blijkt deze verkleuring te berusten op een peristatische hyperaemie. De toevoerende arterie is vernauwd. Bij applicatie van cocaïne (10% in gelatineuze oplossing) op de pleura treedt alleen nog een gering lokaal effect op; de rode hof ontbreekt. Deze beschrijving van Reinhardt gelijkt zozeer op die van de „triple response” van de menselijke huid door Lewis (1927), dat men geneigd is, de rode hof in de long als analoog te beschouwen met de „flare” van de huid, die als een axon-reflex wordt opgevat. Reinhardt vermeldt, dat na dubbelzijdige vagotomie de rode hof uitblijft. De directe reactie is dan iets versterkt. Hierbij behoeft waarschijnlijk geen degeneratie van vagusvezels op te treden. Reinhardt spreekt dan ook niet van axon-reflexen. Het lijkt mij evenwel twijfelachtig, dat een dergelijke scherp gelocaliseerde vaatreflex over de halsvagus zou verlopen, al is het zeer goed mogelijk, dat doorsnijding van deze zenuw invloed uitoefent op een reflex-proces in de peripherie.

Een discussie over het wezen van de nog omstreken „axon-reflexen” zou hier evenwel te ver voeren. Het zij voldoende, gewezen te hebben op het bestaan van reacties in de long, die als lokale intrapulmonale reflexen kunnen worden opgevat. Reflexen van deze aard kunnen door locale anaesthesie worden uitgeschakeld. Op deze wijze is door mij in een tweetal proeven getracht de eventuele betekenis van het intrapulmonale zenuwweefsel voor de reactie der longvaten op hypoxie op te sporen.

Hiertoe ademde de stikstoflong een aërosol, bereid door verstuiving van een 20% novocaïne-oplossing. Naar schatting wordt dan per minuut ongeveer 0,6 mgr hydrochloras novocaïni aan het parenchym van één long toegevoerd. Of het gestelde doel — de uitschakeling van het intrapulmonale zenuwweefsel — hierbij bereikt wordt, is niet zeker. Een oordeel hierover zou misschien in een afzonderlijke proef met open thorax verkregen kunnen worden door na te gaan, of de „pleuro-pulmonale” reflex al of niet is verdwenen. Dit is niet geschied in verband met het voorlopige karakter van deze proeven.

Eenmaal werd een geringe, niet overtuigende teruggang van het effect

van stikstofademhaling gezien, doch een herhaling gaf een volkomen negatief resultaat. Intraveneuze injecties van 20 en 12,5 mgr hydrochloras novocaini veroorzaken een tachypnoe en onrust van het proefdier en hadden eveneens vrijwel geen effect op de circulatie in de stikstoflong. Ook op deze wijze is het derhalve niet gelukt een betekenis van intrapulmonale reflexen aan te tonen.

Reflexen van deze aard, zoals de „flare” bij de triple response van de huid (Lewis) of de bovenomschreven rode hof (Reinhardt) treden meestal op in de omgeving van een directe locale reactie op de toegepaste prikkel. Bij het eenzijdig ademen van een zuurstofarm mengsel werkt echter de locale prikkel — de hypoxie — op één long in zijn geheel, zodat het niet te verwachten is, dat men van een reflectorische uitstraling van het effect veel bemerkt. Onder physiologische of pathologische omstandigheden kunnen lage zuurstofspanningen meer plaatselijk in de long voorkomen. Het is niet uit te sluiten, dat dan naast een lokaal effect reflectorische perifocale reacties kunnen optreden.

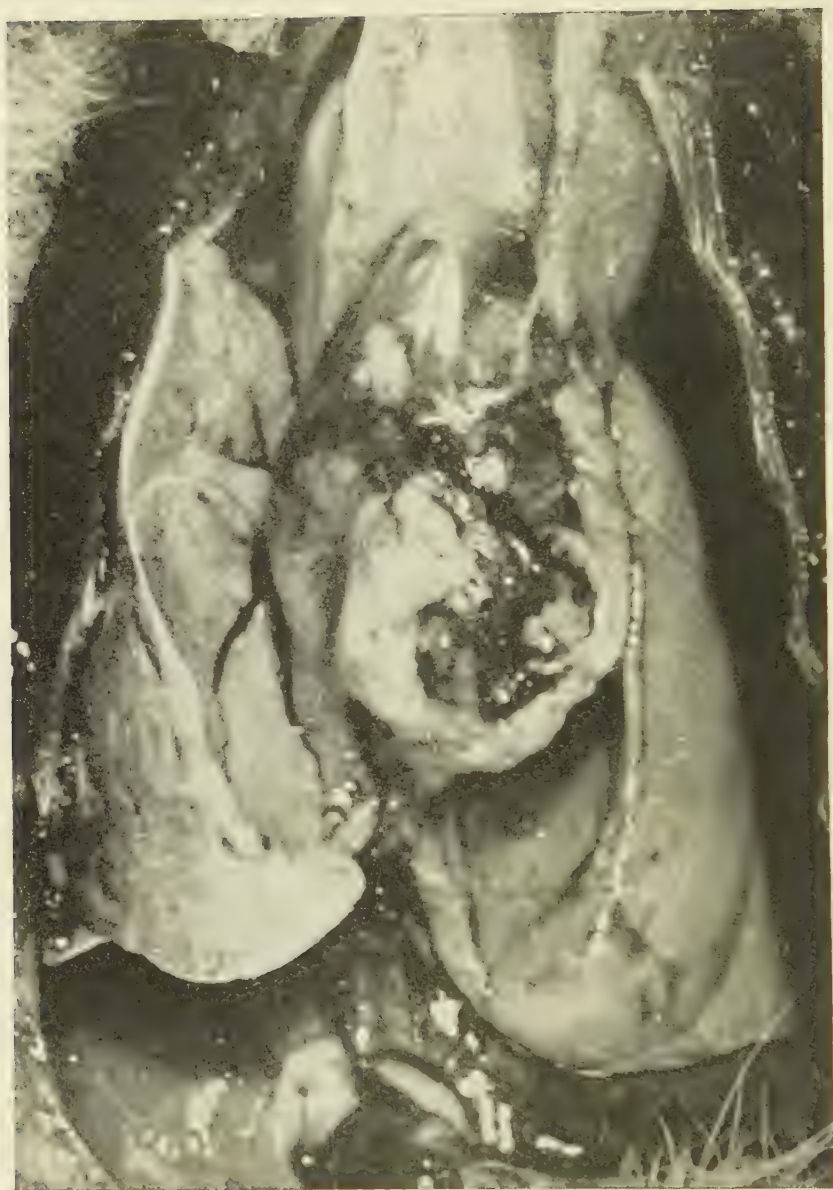


Fig. 14.

Kleurverschil tussen de bleke stikstoflong (rechterlong, links op de photo) en de diep-rose zuurstoflong in vivo bij geopende thorax. In het midden het hart, hartzakje en vetweefsel.

HOOFDSTUK VI

Aard en plaats van de vaatvernauwing in de stikstoflong

De vermindering van de circulatie in de stikstoflong moet berusten op een vernauwing van grotere of kleinere arteriën, capillairen of venen. De bloedvulling, beoordeeld naar de kleur van het long-oppervlak, geeft enkele aanwijzingen omtrent de plaats van de vaatvernauwing.

In vrijwel alle gevallen blijkt bij obductie de stikstoflong duidelijk bleker te zijn dan de zuurstoflong. Het is de vraag, of dit verschil berust op een verminderde bloedvulling van de stikstoflong dan wel op een vermeerderde vulling van de zuurstoflong. Zowel het één als het ander draagt m.i. bij tot het verschil in kleur. In de zuurstoflong kan men tengevolge van de compensatorisch vermeerderde doorstroming een hyperaemie verwachten. Dat de stikstoflong abnormaal bleek kan zijn, is zeer duidelijk aan het licht gekomen bij enkele proeven met dubbelzijdige bijnier-extirpatie (pg. 150), die hieromtrent geen twijfel lieten. Ook bij proeven van het gewone type is de kleur van de stikstoflong echter bleker dan normaal. *

Niet alleen na de dood, maar ook intra vitam kan men na het openen van de thorax en bij kunstmatige ademhaling het verschil in kleur duidelijk waarnemen en photographisch vastleggen (fig. 14). Door het openen van de thorax vermindert binnen enkele minuten het kleurverschil in sterke mate bij het contact met de buitenlucht. Door de intensieve bestraling met sterke lampen tijdens het photographeren wordt dit proces nog bespoedigd. Het is daarom zaak, snel te werk te gaan. De buitengewone gevoeligheid van de konijnelong blijkt ook uit het feit, dat door de minste aanraking intrekkingen en plaatselijke atelectasen ontstaan.

De bleekheid van de stikstoflong wijst op een vernauwing in het arteriële of in het capillaire gedeelte van het stroombed. Bij een constrictie van de longvenen zou een stuwingshyperaemie moeten ontstaan. Neemt men de oorzaak van de vaatvernauwing — de lage alveolaire zuurstofspanning — mede in aanmerking, dan ligt het voor de hand de plaats ervan allereerst dáár te zoeken, waar deze spanning kan inwerken, m.a.w. in de capillairen en in de kleinste arteriolen. Dat de grotere arteriën onder invloed van een lage zuurstofspanning in de alveolairlucht nauwer zouden worden is onwaarschijnlijk, omdat zij toch al zuurstofarm bloed bevatten.

Aan de longcapillairen worden door de meeste onderzoekers geen contractiele eigenschappen toegeschreven (Tiemann—1935, Tiemann en Voigt—1936, Kilian, Kilian, Schwörer en Schotzky—1935, Wagner—1935). Ook Wearn c.s. (1934) vermeldt het ontbreken van bewijzen voor een eigen contractiliteit van de longcapillairen. Hij schrijft de wisselende doorstroming, gezien bij capillair-microscopie, toe aan wijzige veranderingen van de arteriolen. Wel is het volgens hem mogelijk, dat de ingang van een capillair contraheert, waardoor „plasma-skimming” (Krogh—1930) zou optreden.

De grotere en kleinere takken van de longarterie bij het konijn kunnen volgens Verloop (1946) sterk vernauwd zijn door contractie van de

zeer musculieuze media. Bij de mens daarentegen zijn de periphere longarteriën niet zeer musculuus, doch overweegt het elastische weefsel. Het is mij niet gelukt, duidelijke verschillen in vaatwijdte aan te tonen bij het konijn in coupes van de zuurstof- en de stikstoflong, gefixeerd o.a. door intraveneuze inspuiting van formol (10%) volgens Redingius (1922). Op deze wijze kon de plaats van de vaatvernauwing dus niet worden bepaald. Bij intraveneuze injectie van een roetsuspensie blijven in de zuurstoflong wel veel meer roetdeeltjes achter dan in de stikstoflong, voornamelijk echter in de capillairen.

Niet alleen door contractie maar ook door zwelling van cellen in de wand kan een vaatvernauwing tot stand komen. Een voorbeeld hiervan vormen de „epitheloïde” cellen (Schumacher—1938) of „zwelcellen” (Havlicek—1934), die vooral in arterio-veneuze anastomosen worden aangetroffen. In de long van het konijn schijnen deze cellen evenwel niet te zijn waargenomen (Verloop). Voor de haarvaten van het konijne-oor met een venster volgens Clark (1932) is een zwelling van de endotheelcellen tengevolge van sympathicus-prikkeling door Sanders (1947) kinematographisch gedemonstreerd. Wanneer in de long een vaatvernauwing door zwelling van de wand van de capillairen tot stand kwam, zou ook een vermindering van de diffusie door deze wand moeten optreden. In de stikstoflong valt hiervan echter niets te bespeuren (pg. 47).

Al deze overwegingen leiden dus niet tot een bepaalde conclusie omtrent de plaats van de vaatvernauwing, doch maken het alleen waarschijnlijk, dat deze in de kleinere longvaten moet worden gezocht.

Bij de beoordeling van factoren, die de weerstand van de longcirculatie beheersen, mag niet over het hoofd worden gezien, dat de kleinste longvaten, de arteriolen en de capillairen, ingebouwd zijn in het elastische vezel-systeem van de long en onderworpen aan veranderingen van de spanning in het longparenchym. Deze spanning hangt niet alleen af van de wijdte van de thorax, maar ook van de tonus van het gladde spierweefsel in de long. Zo is het mogelijk, dat de spanning plaatselijk verschillen vertoont, waardoor, zoals in de proeven van Reinhardt (1934) met mechanische prikkeling van de pleura, intrekkingen kunnen ontstaan. Ook het optreden en verdwijnen van physiologische atelectasen wordt wel hiermede verklaard (Verzar en Jeker—1936).

Van morphologische zijde is o.a. door von Gehlen (1941) en door von Möllendorff (1942) de betekenis van het gladde spierweefsel in de long (zie Baltisberger—1921) voor de spanning van het steunweefsel onderstreept. Von Gehlen beschouwt de acinus als karakteristieke morphologische eenheid en beschrijft, hoe de gladde spierbundels van de bronchiolus terminalis zich voortzetten in de spiervezels van de bronchioli alveolares en van de ductus alveolares. Deze vezels stralen hier tangential uit in de „alveolair-ringen”, rondom de uitmonding van de alveoli, en zouden nauw verbonden zijn met elastische vezels, die als pezen beschouwd worden. De spiertonus wordt op deze wijze overgedragen op het gehele systeem van elastische vezels, zodat ook de distale alveolen er de invloed van ondervinden. Ook de arteriolen en capillairen zijn

ingevlochten in dit netwerk. „Aktive Regulation der Gefäße und Tätigkeit der Bronchialmuskulatur müssen somit Hand in Hand gehen”.

De beschrijving van von Möllendorff is enigszins anders, omdat volgens hem uitsluitend de lobulus als „konstruktive Einheit” mag worden beschouwd. Tussen het septum interlobulare en de kern van de lobulus, voornamelijk gevormd door de bronchuli en ductus alveolares, strekt zich het „Läppchenspannungssystem” uit, bestaande uit reticulair en elastische vezels. De gladde musculatuur van de bronchuli en ductus alveolares is in dit vlechtwerk ingebouwd en kan actief, evenals de elastische vezels passief, een rekking van het weefsel tegenwerken. Op deze wijze zou de spanning van de alveolairsepta regelbaar zijn. Door contractie der gladde spieren zou deze groter worden, hetgeen gepaard zou gaan met een betere ontplooiing van het ademend oppervlak van de alveolen. De kleine vaten, zoals de praecapillairen en capillairen, „sind in das septale Spannungsgerüst eingebaut und dürften damit automatisch der Spannungsveränderung in jenem Gerüste folgen”.

Zowel von Gehlen als von Möllendorff achten dus de musculatuur van de kleinste bronchi en van de ductus alveolares van belang voor de regeling van het respiratorische oppervlak en van de wijdte van de perifere longvaten. Deze musculatuur staat in nauw contact met de alveolairlucht en zou zeer wel kunnen reageren op een veranderde samenstelling hiervan.

Volgens Verzar (1933, 1946) spelen de gladde spieren een rol bij de „dritte Form der Atemregulation”: een vergroting van het longvolume, welke optreedt bij arbeid en bij het ademen van gassen met minder dan 10% zuurstof. Deze vergroting zou tot stand komen door een verslapping van de gladde musculatuur van de long, waardoor de retractiekracht vermindert. Verzar laat zich er evenwel niet over uit, of deze reactie een gevolg is van een locale inwerking van een lage zuurstofspanning op de gladde spieren. Verder moet men er m.i. rekening mee houden, dat een verandering van het longvolume ook uitsluitend door een gewijzigde tonus van het diaphragma of van de overige dwarsgestreepte ademhalingspijeren kan ontstaan. Het is dus geenszins zeker, dat locale hypoxie in de long rechtstreeks een verslapping van de gladde musculatuur teweegbrengt.

Op grond van eigen onderzoek bestaat er zelfs reden het tegengestelde te vermoeden: een contractie van de gladde spieren tengevolge van een lage zuurstofspanning. Bij vergelijkende meting van de „negatieve” druk in de rechter en linker pleuraholte tijdens eenzijdige stikstofademhaling daalt de druk aan de kant van de stikstoflong, ten teken van een vergroting van de retractiekracht van deze long. Het mediastinum is bij het konijn blijkbaar voldoende star om geringe drukverschillen toe te laten, al moet met de mogelijkheid rekening worden gehouden, dat door een verschuiving van het mediastinum het effect aanzienlijk wordt verzwakt.

De meting werd uitgevoerd door beide pleuraholten met behulp van twee pleura-canules (Dirken en Heemstra—1942) te verbinden met de benen van een watermanometer. Een zeer geringe hoeveelheid lucht (enkele cc) moest aan beide kanten worden ingebracht om een afsluiting van de canule te voorkomen. Daar deze lucht tijdens de proef

werd geresorbeerd, was bijvulling noodzakelijk. De rechterlong ademde 3,5% en de linker 35% zuurstof. Vóór en tijdens het begin van de eenzijdige stikstofademhaling was de druk in de linker pleuraholte het sterkst negatief (verschil 4 mm waterdruk); na 8 uren daalde echter de druk rechts tot het laagste peil (verschil 2 mm). Bij een andere proef werd alleen de druk aan de kant van de stikstoflong gemeten. Ook hier bestond een tendens tot dalen, welke echter werd gecompliceerd door de versterkte ademhaling bij het begin van de eenzijdige stikstofademhaling (rechts 3,5% links 35% zuurstof). De inspiratorische en expiratorische waarden voor de „negatieve” druk in de rechter pleuraholte bedroegen bij luchtademhaling 40 en 24 mm waterdruk, kort na het begin van de eenzijdige stikstofademhaling 55 en 28 mm; zij stegen daarna weer tot 50 en 25 mm en daalden vervolgens vanaf het 3e tot het 15e uur na het begin der stikstofademhaling geleidelijk tot 76 en 32 mm, bij klimmende arteriele verzadiging en langzamer ademfrequentie. Of ook het volume van de stikstoflong verandert ten opzichte van dat van de zuurstoflong, is niet onderzocht. Dit alles kan slechts gelden als een voorlopig resultaat, doch het wijst op een vergroting van de retractie-kracht van de stikstoflong tengevolge van een contractie van de gladde musculatuur.

Wanneer wij van deze veronderstelling uitgaan, is het van belang een denkbeeld te vormen over de invloed van de tonus der gladde spieren op de circulatie — een probleem, dat nauw samenhangt met de ont-plooiing van de long en de spanningstoestand van het weefsel. Hierover bestaan talrijke onderzoekingen, gerefereerd door Tigerstedt (1903), Wiggers (1921) en de Burgh Daly (1930).

Volgens de algemene opinie gaat de inspiratorische expansie van de long gepaard met een vermindering van de weerstand in de longcirculatie. Verschillende onderzoekers (Cloetta—1913, Chillingworth en Hopkins—1920) menen bovendien, dat bij diepe inspiratie weer een verhoging van de weerstand optreedt. De Burgh Daly komt in een kritisch onderzoek tot de conclusie, dat deze laatste mening ongegrond is. Alleen bij longen, die gedurende lange tijd doorstroomd waren en betrekkelijk star waren geworden (ofschoon geen evident longoedeem was opgetreden), ontbrak de inspiratorische verlaging van de weerstand en werd zelfs een geringe verhoging geconstateerd. Deze waarneming doet m.i. vermoeden, dat een hogere tonus der gladde spieren, die immers bij langdurige doorstroming van de geïsoleerde longen of van het hart-long-praeparaat de starheid van het orgaan kan verklaren, niet zonder invloed is op de verandering van de circulatie-weerstand bij de inspiratie.

De hypothese, dat de grens, waarbij het verwijdend effect van de expansie van een long om zou slaan in een vernauwend effect, afhankelijk is van de tonus der gladde spieren, kan misschien de bovengenoemde verschillende opvattingen over dit onderwerp met elkaar verzoenen. Hoe hoger deze tonus, des te eerder kan een vernauwing optreden. Hieruit volgt ook, dat een contractie van de gladde musculatuur van de long tot een vaatvernauwing zou kunnen leiden. Dit zal eerst recht het geval zijn, wanneer hierdoor, bijv. bij een locale contractie, een vermindering van het volume — een plaatselijke collaps — optreedt.

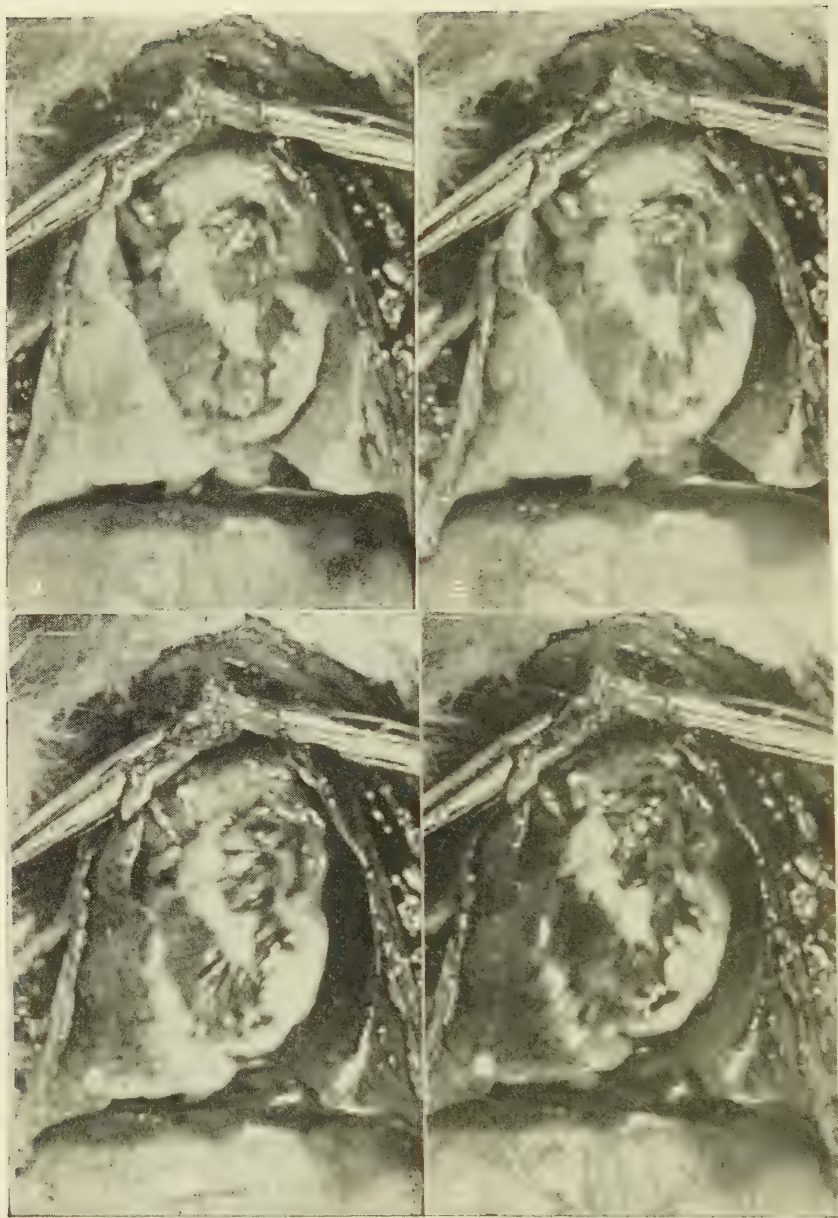


Fig. 15.

Blauwkleurig van de stikstoflong (rechterlong, links op de photo's) en de zuurstoflong na intraveneuze injectie van T 1824 bij het levende konijn met open thorax.

A (± 6 sec. na het begin der injectie) stikstoflong ongekleurd, begin van blauwkleuring in de top van de zuurstoflong; B (na 8 sec.) begin van kleuring in de stikstoflong, zuurstoflong vrijwel geheel lichtblauw; C (na 10 sec.) stikstoflong lichtblauw, zuurstoflong donkerblauw; D (na 12 sec.) stikstoflong blauw, zuurstoflong donkerblauw.

Deze veronderstelling is voor de verklaring van de vaatvernauwing in de long door locale hypoxie van belang, omdat enerzijds de gladde musculatuur van de ductus alveolares een geschikter aangrijpingspunt voor een dergelijke prikkel schijnt te vormen dan de arteriolen en omdat anderzijds van een arteriolen-constrictie in gefixeerde praeparaten zo weinig is te bemerken.

Een bezwaar vormt het feit, dat de ventilatie van de zuurstoflong en van de stikstoflong geen duidelijke verschillen vertoont, terwijl men toch in de laatste een zekere starheid zou verwachten. Misschien treedt echter deze starheid pas op bij een excessieve tonusverhoging van de gladde spieren, waarbij de vaten reeds lang vernauwd zijn. Bovendien is het mogelijk, dat door een reflectorische aanpassing van de ademspieren de respiratorische drukschommelingen in de rechter en linker pleuraholte niet gelijk zijn en de ventilatie-verhouding haar oorspronkelijke grootte behoudt.

Niet alleen het verschil in bloedvulling tussen zuurstof- en stikstoflong, maar ook het onderscheid in de doorstroming is in vivo bij geopende thorax zichtbaar te maken. In navolging van Kilian c.s. (1935) werd een blauwe kleurstof — een verzadigde oplossing van Evans blauw of T 1824 in Tyrode — ingespoten in een oorvene. De blauwe kleur wordt het eerst zichtbaar in de zuurstoflong, pas enkele seconden later ook in de stikstoflong. De intensiteit van de kleur neemt in beide longen snel toe, doch ook hierbij is een voorsprong van de zuurstoflong waar te nemen. Tenslotte worden beide longen zó donkerblauw, dat van een kleurverschil vrijwel niet meer gesproken kan worden. Dit is door middel van een reeks photo's, genomen met tussenpozen van ± 2 seconden, vastgelegd (fig. 15, A, B, C, D).

De circulatietijd is derhalve in de stikstoflong langer dan in de zuurstoflong. Deze tijd is afhankelijk van de bloedvulling en van de doorstroming van het orgaan. Hoe kleiner de bloedvulling en hoe intensiever de doorstroming, des te korter is de circulatietijd. Stewart (1921) drukt dit verband uit in de volgende formule: $V = Q \frac{60}{T}$

V is het minuutvolume van de doorstroming, Q het bloedvolume van de long en T de gemiddelde circulatietijd in seconden. Uit de photo's blijkt, dat de bloedvulling Q is afgenomen en dat de circulatietijd T is toegenomen in de stikstoflong. Hieruit volgt, dat de doorstroming V nog meer dan de bloedvulling moet zijn verminderd. Dit vormt een bevestiging van de conclusie, die in hoofdstuk IV op grond van physiologische gegevens werd bereikt.

SAMENVATTING

Door middel van een „trachea-diviseur” kan men bij konijnen de linker- en rechterlong verschillende gassen laten ademen. Deze methode biedt boven andere, die voor het tot stand brengen van een gescheiden ventilatie in de litteratuur zijn beschreven, het voordeel van een gemakkelijke uitvoering, een grote betrouwbaarheid en een minimale stenose van de luchtwegen. Ademt één long een zuurstofarm gas („stikstoflong”) en de andere een zuurstofrijk gas („zuurstoflong”), dan ontstaat door de verminderde zuurstofopname of door zuurstofafgifte een onderverzadiging van het bloed in de stikstoflong. Ook het „gemengd arteriele” bloed in het linkerhart vertoont dan een verminderd zuurstofgehalte. Deze vermindering wordt niet alleen bepaald door de aard van de ingeademde gassen, maar ook door de onderlinge verhouding van de bloedstroom in beide longen: de „doorstromingsverhouding”. Zowel de arteriele zuurstofverzadiging („verzadigingsmethode”) als de arteriële zuurstofspanning („spanningsmethode”) kunnen dus een aanwijzing geven omtrent de doorstromingsverhouding en haar variaties onder experimentele omstandigheden.

Bij eenzijdige stikstofademhaling daalt de arteriële verzadiging tot een waarde, die volgens Hess, Moore en Cochran, Jacobaeus en Bruce in overeenstemming geacht kan worden met een normale doorstromingsverhouding van beide longen. Hoewel een exacte berekening op moeilijkheden stuit, zijn er geen redenen om aan te nemen, dat de circulatie in de stikstoflong verandert ten opzichte van die in de zuurstoflong. In onze langdurige proeven werd echter het merkwaardige feit waargenomen, dat in 8 à 10 uren de aanvankelijk lage verzadiging weer tot vrijwel normale waarde stijgt. De beschrijving en de analyse van dit verschijnsel vormen het onderwerp van dit proefschrift.

In een litteratuur-overzicht (hoofdstuk I) worden verschillende methoden voor een gescheiden ventilatie besproken en hiervan de resultaten vermeld, die met het beschreven onderwerp verband houden. Daarnaast wordt aandacht geschonken aan hetgeen met andere methoden omtrent de invloed van de samenstelling der alveolairlucht op de longcirculatie is bekend geworden.

Bij de verzadigingsmethode (hoofdstuk II) werd de arteriële verzadiging photo-electrisch gemeten volgens Brinkman en Wildschut. De standaard-afwijking van deze bepaling bedroeg in onze proeven 0,6%. Deze methode kan worden toegepast, wanneer de stikstoflong gasmengsels met 0—5% zuurstof ademt. Men vindt dan, wanneer de andere long zuurstof ademt, in 8 à 10 uren een stijging van de verzadiging van ± 80 tot bijna 100%. Aanvankelijk bestaat dus in deze proeven een hypoxaemie.

Wanneer de stikstoflong echter mengsels met 10—15% zuurstof ademt, is alleen een stijging van de arteriële zuurstofspanning aan te tonen, omdat de verzadiging reeds in het begin bijna 100% is. Deze spanning werd polarographisch gemeten. Aan de beschrijving van de voor dit doel ontworpen methode gaat een uiteenzetting over de algemene beginselen

van bepalingen met een kwikdruppelelectrode vooraf, alsmede een vermelding van litteratuur op het gebied van polarographische zuurstofspanningsmeting in bloed.

De bloedlichaampjes worden evenals bij de methode van Berggren afgecentrifugeerd. Door het gebruik van een centrifuge met 20.000 toeren per minuut is een snelle scheiding mogelijk. Het centrifugeren, zowel als de eigenlijke meting in het plasma, wordt niet bij 0° C (Berggren), doch bij lichaamstemperatuur uitgevoerd. Voorzieningen voor het bereiken van een goede temperatuur-controle, het vermijden van lucht-contact en voor het constant houden van de fout, die door het zuurstofverbruik van bloed en plasma ontstaat, worden beschreven. De standaard-afwijking bij bepalingen, behorende tot één serie, bedraagt 2 tot 3 mm Hg, ook bij zuurstofspanningen beneden 100 mm Hg. Deze nauwkeurigheid is voor mijn proeven ruimschoots voldoende. De bepalingen vertonen bovendien een systematische fout, die op verschillende dagen wisselt en waardoor de gevonden waarde 6% van de werkelijke waarde kan afwijken. Door een meer volmaakte controle van de temperatuur, vooral van de centrifuge, zal deze systematische fout waarschijnlijk aanzienlijk gereduceerd kunnen worden.

Naast de beide genoemde methoden kan een „spirographische methode” worden toegepast. Hierbij wordt met geregelde tussenpozen telkens gedurende twee minuten de zuurstofopname van beide longen gelijktijdig gemeten door hen ieder aan een eigen gesloten ademsysteem te verbinden. Het afgegeven koolzuur wordt door natronkalk geabsorbeerd en de volume-verandering van de gesloten systemen met spirometers geregistreerd.

Tijdens de registratie ademen de stikstof- en de zuurstoflong gedurende korte tijd eenzelfde gas — lucht of zuurstof. De verhouding van de zuurstofopname van beide longen moet dus op dat moment gelijk zijn aan de doorstromingsverhouding, indien tenminste een gelijke hoeveelheid bloed in de ene long evenveel zuurstof opneemt als in de andere. Aan deze eis wordt bij zuurstofademhaling voldaan, omdat men mag aannemen, dat dan het bloed in iedere long volledig verzadigd wordt met zuurstof. Bevatten echter de gesloten ademsystemen lucht, hetgeen in onze proeven meestal het geval was, dan moet om verschillende nader genoemde redenen een correctie worden toegepast.

Wil de gevonden doorstromingsverhouding representatief zijn voor de toestand bij „stikstof-zuurstof-ademhaling”, dan moet gewaarborgd kunnen worden, dat deze verhouding bij een tijdelijke onderbreking van het toegepaste ademregime niet verandert. Dat dit zo is, blijkt uit de resultaten van de andere methoden over het herstel tot de normale toestand bij luchtaademhaling.

Aan sommige details en hulpmethoden, zoals de trachea-diviseur, het maken van gasmengsels, de bepaling van „alveolaire” gasspanningen bij het konijn en een nieuwe methode voor micro-gasanalyse is een afzonderlijke bespreking gewijd. Bij een beschrijving van het verloop van de proeven is aandacht geschonken aan de invloed van de narcose (urethaan), de mogelijkheid van een toxisch effect van hoge zuurstofspanningen en aan het spontaan optreden van atelectasen.

De resultaten (hoofdstuk III, tabel 5 tot en met 36) laten bij het eenzijdig

ademen van gasen met een zuurstofgehalte, variërend van 0 tot 17%, een geleidelijke stijging zien van de arteriële verzadiging of zuurstofspanning in $\pm$ 8 uren. In hetzelfde tijdsverloop neemt het aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname, gemeten volgens de spiographische methode, af. De samenstelling van de alveolairlucht in de stikstoflong heeft, zoals uit de uitkomsten van serie-analyses kan worden afgeleid, de tendens te naderen tot die van de inspiratielucht. Dit wijst op een vermindering van de gaswisseling in deze long, daar de ventilatie niet toeneemt. Ook de ventilatieverhouding (de verhouding tussen de ademlucht van beide longen) verandert niet.

Dit alles is te verklaren door een afname van de circulatie in de stikstoflong ten opzichte van die in de zuurstoflong. Uit het feit, dat deze veranderingen niet optreden, wanneer één long lucht en de andere zuurstof ademt, en wel, indien aan één kant een zuurstofarm gas wordt toegediend, terwijl de andere long lucht blijft ademen, kan worden afgeleid, dat het verschijnsel een gevolg moet zijn van de hypoxie in één long.

Quantitatieve gegevens verschaft de spiographische methode: bij eenzijdige ventilatie met 0—5% zuurstof vermindert het aandeel van de stikstoflong in de totale circulatie van 55% (rechts) tot $\pm$ 24%. Hoe dichter de samenstelling van de inspiratielucht tot de normale nadert, des te geringer is de verandering van de circulatie. Bij een alveolair zuurstofgehalte van 10% bedraagt deze uiteindelijk nog 30—40% en bij 13% zuurstof ongeveer 45% van het totaal. De individuele verschillen zijn echter vrij groot. Bij het herstel van de normale zuurstofvoorziening keert de circulatie in de stikstoflong langzaam tot de norm terug in 4—5 uren. In de eerste 10 minuten is er echter nog niets van te bemerken.

Verschillende andere mogelijkheden ter verklaring van het verschijnsel (verandering van het diffusie-proces in de zuurstof- of stikstoflong, zuurstof-secretie, wijziging van de alveolaire koolzuurspanning en van de dissociatie van het oxy-haemoglobine) worden in hoofdstuk IV onder ogen gezien en uitgesloten. Alleen een verandering van de doorstromingsverhouding door een toename van de vaatweerstand in de stikstoflong kan alle verschijnselen verklaren.

De physiologische betekenis (hoofdstuk IV), welke men aan de gevonden reactie toekent, zal er van afhangen, of men geneigd is de ventilatie en circulatie der longen als gelijkmatig of ongelijkmatig te beschouwen. In het eerste geval zou men rekening moeten houden met de omstandigheid, dat bij lage zuurstofspanningen, bijv. bij het oponthoud op grote hoogte, een verhoging van de pulmonale bloeddruk (naar schatting 40% bij een alveolaire zuurstofspanning van 70 mm Hg) zou optreden. Vele gegevens pleiten evenwel voor een ongelijkmatige ventilatie en circulatie.

Deze ongelijkmatigheid wordt bij een bespreking van de literatuur in verband gebracht met de functionele reserve van de longen. Een aanpassing van de circulatie aan de ventilatie in gedeelten van de long zou tot stand kunnen komen door factoren met een locale werking, o.a. door een invloed van de samenstelling van de alveolairlucht op de naburige vaten. Bij asphyxie en bij het ademen van zuurstofarme gasen (10% zuurstof met

beide longen) is door verschillende auteurs een acute verhoging van de pulmonale bloeddruk geconstateerd en uit de onderzoeken van Motley, Cournand e.a. is gebleken, dat dit effect aan een verhoging van de weerstand in de longcirculatie moet worden toegeschreven. De mening van von Euler en Liljestr nd, dat deze het gevolg zou zijn van een locale inwerking van een lage zuurstofspanning op de longvaten is m.i. niet bewezen, omdat in deze proeven een hypoxaemie optreedt. Daarbij kunnen humorale invloeden, bijv. een hyperadrenalin emie, de longvaten doen contraheren, ondanks uitschakeling van nerveuze vasoconstrictorische impulsen door vagotomie en stellectomie en van mechanische factoren door kunstmatige respiratie.

Bij de in dit proefschrift beschreven methode behoeft geen hypoxaemie, met zijn mogelijke complicaties op het gebied van de circulatie, op te treden. Bovendien werken factoren van algemene aard zowel op de zuurstoflong als op de stikstoflong in, zodat een verandering van de circulatie-verhouding op een locale invloed moet berusten. Met deze methoden was een snelle aanpassing van de circulatie aan de ventilatie niet aan te tonen, doch wel een langzaam optredende vermindering van de circulatie bij daling van de alveolaire zuurstofspanning. Het belang van een dergelijke regulatie wordt besproken, ook in verband met de pathologie.

In dit kader vinden enkele waarnemingen over afsluiting van longkwabben, atelectase en collaterale ventilatie een plaats. De circulatie in een atelectatische long is verminderd onder invloed van mechanische factoren. Wordt een collaps echter verhinderd door een collaterale ventilatie, die op zichzelf onvoldoende is om een normale alveolaire zuurstofspanning in het afgesloten longgedeelte te onderhouden, dan is een ander type van circulatie-vermindering aan te tonen, analoog aan de experimenteel gevonden vaatvernauwing bij locale hypoxie in de long. Enkele voorbeelden uit de litteratuur van bronchospirographisch onderzoek bij pati nten worden naar voren gebracht om als argument te dienen voor het bestaan van een soortgelijke reactie bij de mens. Daar hierbij echter rekening moet worden gehouden met veranderingen in de longcirculatie door andere oorzaken, blijft de bewijskracht van deze clinische gegevens beperkt.

In hoofdstuk V wordt de vraag besproken, of de vermindering van de circulatie tot stand komt door nerveuze invloeden, bijv. door een reflex, of door de vorming van een stof met vaatvernauwende werking in het weefsel van de stikstoflong. Na een beschrijving van de anatomie der vasomotorische longinnervatie en van een operatieve techniek voor de verwijdering der bovenste thoracale sympathische ganglia bij het konijn volgt een bespreking van eigen experimenten.

Doorsnijding van de n. vagus, zowel als extirpatie van de hals-sympathicus met de bovenste thoracale sympathische ganglia aan   n of beide zijden verhindert het tot stand komen van de reactie niet. Dit geschiedt evenmin, wanneer de proef ongeveer een week na de ingreep plaatsvindt, zodat degeneratie van zenuwvezels is opgetreden. Dit resultaat en ook het langzame ontstaan en verdwijnen van de vaatvernauwing in de stikstoflong pleiten niet voor een nerveuze grondslag. Het effect van

eenzijdige vagotomie en sympathectomie op de normale longcirculatie bij het levende konijn is eveneens nagegaan.

In verband met de mogelijkheid van een humorale beïnvloeding van de longcirculatie is de reactie op koolzuur, adrenaline, acetylcholine, choline en histamine onderzocht. Door het eenzijdig ademen van aerosolen, waarvan de bereiding wordt beschreven, kan de invloed van deze pharmaca op de circulatie van één long worden bestudeerd met behulp van de genoemde methoden. De resultaten van de spirographische methode tonen eveneens de veranderingen in de ventilatie-verhouding, die hierbij optreden. Het is dikwijls moeilijk te beoordelen, in hoeverre een wijziging van de circulatie-verhouding berust op een specifieke vaatwerking of op mechanische factoren tengevolge van een verschil in ventilatie tussen beide longen. Aangezien door kunstmatige verhoging van de alveolaire koolzuurspanning in de stikstoflong en door ergotamine en atropine het effect van zuurstofarme gassen op de circulatie niet wordt onderdrukt, is het onwaarschijnlijk, dat het effect zou berusten op de lage alveolaire koolzuurspanning of op een ophoping van adrenaline of acetylcholine in het weefsel. Ook anti-histaminica hebben geen antagonistische werking, ofschoon het effect van een histamine-aërosol er volledig door wordt opgeheven.

Toch is een ophoping van histamine in de stikstoflong als oorzakelijke factor voor het ontstaan van de vaatvernauwing niet met zekerheid uit te sluiten, omdat het histamine-gehalte van deze long meer dan anderhalf maal zo hoog kan zijn als dat van de zuurstoflong. Bovendien hebben proeven met pijnierloze konijnen, die een grotere gevoeligheid o.a. voor histamine bezitten, enkele zeer merkwaardige resultaten opgeleverd. In een aantal van deze proeven, echter niet zonder uitzondering, ontwikkelde de vaatvernauwing door eenzijdige stikstofademhaling zich in — 15 minuten in plaats van 8 uren. De snelle achteruitgang van de algemene toestand van het proefdier (progressieve bloeddrukdaling en spoedige exitus) vormden in deze proeven een ernstige complicatie.

Ofschoon het practisch zeker is, dat de vermindering van de circulatie in de stikstoflong berust op de vorming van een chemische stof in hypoxisch longweefsel, is het dus niet gelukt, de aard van deze stof te ontdekken. Misschien speelt histamine een rol, doch dan moet een bijzondere oorzaak bestaan voor het ontbreken van een antagonistisch effect van anti-histaminica. In verband hiermede wordt een korte beschouwing gewijd aan het werkingsmechanisme van deze stoffen.

Ter aanvulling van bovengenoemde degeneratie-proeven is getracht het intrapulmonale zenuwweefsel in de stikstoflong uit te schakelen door middel van inhalatie van een novocaïne-aërosol. Ook op deze wijze was het effect van hypoxie hoegenaamd niet te beïnvloeden. Er zijn dus geen aanwijzingen voor te vinden, dat intrapulmonale reflexen bij de beschreven reactie en onder de geldende experimentele omstandigheden een rol zouden spelen.

De resultaten van de proeven met zenuwdoorsnijding en pharmaca zijn uitvoerig weergegeven in tabel 38 tot en met 63.

De plaats van de vernauwing der longvaten (hoofdstuk VI) moet ge-

legen zijn in het arteriële of in het capillaire stroombed, omdat de bloedvulling van de stikstoflong, zoals uit een photo van de longen van een levend konijn met open thorax blijkt, is verminderd. De stikstoflong is meestal duidelijk bleker dan de zuurstoflong. In histologische coupes was geen evident verschil in vaatwijdte op te merken. Bij intraveneuze injectie van een roetsuspensie blijven in de capillairen van de zuurstoflong meer roetdeeltjes achter dan in de stikstoflong.

Behalve door contractie of door zwelling van cellen in de vaatwand kan een vernauwing van vaten in de long tot stand komen door de werking der gladde musculatuur van de ductus alveolares en van de fijnste vertakkingen van de luchtwegen. Volgens von Gehlen en von Möllendorff kan namelijk deze musculatuur de spanning regelen van het elastische vezel-systeem, waarin ook de longvaten zijn ingebouwd. Bij eigen experimenten werd de pleura-druk aan de kant van de stikstoflong gemeten en vergeleken met die aan de kant van de zuurstoflong en werden aanwijzingen verkregen voor het bestaan van een vergroting van de retractie-kracht van de stikstoflong. Het volume van deze long is niet vergeleken met dat van de zuurstoflong.

Indien locale hypoxie een contractie van de gladde long-musculatuur veroorzaakt, kan ook een vermindering van de circulatie in de stikstoflong hiervan het gevolg zijn. Het feit, dat de ventilatie van deze long niet verandert, hetgeen ogenschijnlijk niet met deze veronderstelling strookt, behoeft hier niet met stelligheid tegen te pleiten.

Tenslotte wordt nog het verloop van een intraveneuze kleurstofinjectie bij geopende thorax geschetst aan de hand van een serie photo's. De kleurstof dringt het snelst door in de zuurstoflong. De aldus gedemonstreerde geringere bloedvulling en tragere circulatie in de stikstoflong leiden nogmaals tot de conclusie, dat de doorstroming in de stikstoflong is verminderd ten opzichte van die in de zuurstoflong.

SUMMARY

By means of a „trachea-divider“ the right and left lung of rabbits may be ventilated separately with different gas-mixtures. This method offers above others the advantage of feasibility and reliability and causes only a minimal stenosis of the air-passages. If one lung („nitrogen-lung“) breathes a gas of low and the other („oxygen-lung“) one of high oxygen-content, the blood in the nitrogen-lung becomes sub-saturated by a diminution of the uptake or even by a loss of oxygen. The oxygen-content of the „mixed arterial blood“ in the left heart will decrease too. This decrease is not only determined by the composition of the respired gases but also by the ratio between the blood-flow from the right and left lung („perfusion-ratio“). The determination of the arterial oxygen-saturation as well as that of the arterial oxygen-tension may be indicative for the perfusion-ratio and its variations under experimental conditions („saturation-method“ and „tension-method“).

In unilateral nitrogen-respiration the saturation of the arterial blood falls to a value, which according to Hess, Moore and Cochran, Jacobaeus and Bruce may be regarded to agree with a normal perfusion-ratio. Although their calculation is only approximative, there is no reason to assume a changed perfusion of the nitrogen-lung in proportion to that of the oxygen-lung. In our prolonged experiments however the remarkable fact was observed, that the initially low saturation rises to almost normal values within 8–10 hours. The description and the analysis of this phenomenon are the subject of this thesis.

In chapter I a discussion is given of various methods for a separate ventilation of the lungs and of the results related to the pulmonary circulation. Other papers dealing with the influence of alveolar gases on the blood-stream in the lungs are also reviewed.

The photo-electrical method of Brinkman and Wildschut has been used for the determination of the arterial oxygen-saturation (chapter II). The standard-deviation amounted in our experiments to 0.6%. This method may be applied, when the nitrogen-lung breathes mixtures of 0–5% oxygen. If the other lung breathes pure oxygen, the arterial saturation rises within 8–10 hours from appr. 80% to nearly 100%. Thus a temporary hypoxaemia was observed at the start of experiments of this kind.

On ventilating the nitrogen-lung with mixtures of 10–15% oxygen only a rise in arterial oxygen-tension will occur, as the initial value of the saturation is already quite near 100%. This tension has been measured polarographically. An exposition of the general principles involved in the determinations by means of the dropping-mercury-electrode and a review of some literature on polarographic measurement of oxygen-tensions in blood precede the description of the method, especially designed for our purpose.

As in Berggren's method the blood-corpuscles were separated by centrifugation, which was accomplished very rapidly at the great speed of 20.000 r.p.m. The centrifugation as well as the measurement of the

tension in the plasma were not conducted at 0° C (Berggren) but at body-temperature. The control of the temperature during the whole procedure, the protection of the sample from coming into contact with air and the way of keeping constant the error arising from the oxygen-consumption of blood and plasma are described. The standard-deviation of a successive series of determinations amounts to 2—3 mm Hg even at oxygen-tensions under 100 mm Hg. In our experiments this accuracy amply suffices. In addition a systematical error exists, which may amount to 6% and which may vary from day to day. Presumably this error may be greatly reduced by perfecting the control of the temperature, especially that at the centrifugation.

Besides the above-mentioned methods a „spirographic method” has been applied. The oxygen-uptake of both separate lungs is measured simultaneously during two minutes at regular intervals by connecting each to its own closed respiration-system. The carbon-dioxyde in the expired gas is absorbed by soda-lime and the volume-changes of the systems are registered by means of spirometers. Only during the registration the nitrogen- and the oxygen-lung respire the same gas — air or oxygen.

The ratio of the oxygen-uptake in both lungs equals the circulation-ratio, at least when a given quantity of blood absorbs an equal amount of oxygen in each lung. This requirement is fulfilled in oxygen-respiration, as the supposition is warranted that then the blood in each lung becomes fully saturated. If however, as in most of our experiments, the closed systems are filled with air, the introduction of a correction is necessary.

The perfusion-ratio obtained will only represent the true state during „oxygen-nitrogen-respiration”, if this ratio remains unaltered by the temporary change in the respired gas-mixtures. Experiments by means of the two other methods on the recovery from unilateral nitrogen-breathing confirm this supposition.

Details of the methods and supplementary techniques, such as the trachea-divider, the preparation of gas-mixtures, the determination of „alveolar” gas-tensions in the rabbit and a new method of micro-gasanalysis are dealt with separately. In the description of the course of an experiment attention is paid to the influence of the anaesthesia (urethane), to the possibility of a toxic effect of high oxygen-tensions and to the spontaneous occurrence of atelectasis.

Experiments (chapter III, tabels 5 up to 36 incl.) with unilateral ventilation with gas-mixtures of an oxygen-content varying from 0 to 17% show a gradual rise of the arterial saturation or oxygen-tension to occur within about 8 hours. At the same time the spirographic method shows a decreasing share of the nitrogen-lung in the total uptake of oxygen. As may be concluded from serial analyses the composition of the alveolar air in the nitrogen-lung has a tendency to shift to that of the inspired gas. This points to a reduction of the respiratory exchange, since the ventilation does not increase correspondingly. The ventilation-ratio (the proportion between the tidal air of the nitrogen-lung and that of the oxygen-lung) too remains unchanged.

These results may be explained by a decrease of the circulation in

the nitrogen-lung with respect to that in the oxygen-lung. As the reaction fails to appear, if one lung breathes air and the other oxygen, but does occur if one lung breathes a gas of low oxygen-content and the other atmospheric air, the conclusion is warranted, that the phenomenon results from the hypoxia in one lung.

The spirographic method shows, that in unilateral ventilation with 0—5% oxygen the share of the nitrogen-lung in the total circulation diminishes from 55% (right) to about 24%. In general the magnitude of the effect is proportional to the deviation of the oxygen-content of the inspired gas from normal. At an alveolar oxygen-concentration of 10% the circulation of the nitrogen-lung decreases to 30—40% of the total amount and at 13% O_2 to 45%. The individual discrepancies however are considerable. At the re-establishment of a normal oxygen-supply the circulation in the nitrogen-lung returns gradually to normal within 4—5 hours. In the first 10 minutes however no signs of recovery can be detected.

Various other possible explanations of the effect (alteration of the diffusion-process in the oxygen- or nitrogen-lung, secretion of oxygen, changes in the alveolar CO_2 tension and in the dissociation of oxyhaemoglobin) are discussed and rejected (chapter IV). Only the assumption of a perfusion-ratio changed by an increase of the resistance of the vessels in the nitrogen-lung offers an explanation, which covers all results.

The physiological significance (chapter IV) to be ascribed to the reaction depends upon one's conception of the uniformity of the ventilation and the circulation in the lungs. Given complete uniformity, the only result can be, that at low oxygen-tensions, e.g. at great heights, a rise of the pulmonary arterial pressure (estimated at 40% at an alveolar oxygen-tension of 70 mm Hg) would occur. There are however strong indications in favour of an inequality of the ventilation and the circulation.

In a discussion of the literature this inequality is connected with the functional reserve of the lungs. An adaptation of the circulation to the ventilation in parts of the lung might be established by local factors, a.o. an influence of the composition of the alveolar air upon the adjacent vessels.

Various authors describe an acute rise of the pulmonary arterial pressure in asphyxia and during the respiration of gases with a low oxygen-content (e.g. 10%). Motley, Cournand and co-workers have shown this effect to be due to an increase of the resistance in the pulmonary circulation. According to von Euler and Liljestrand this vascular reaction results from a local action of low oxygen-tensions. As a state of hypoxaemia prevails during experiments of this kind, this conclusion should be regarded as premature. Humoral factors, e.g. an hyper-adrenalinaemia, might constrict the lung-vessels even if neural impulses were eliminated by vagotomy or stellectomy and mechanical factors by artificial respiration.

By the present method of separate ventilation of each lung hypoxaemia and its complications in respect to the circulation are avoided. Moreover, since general factors affect both the nitrogen- and the oxygen-lung, a change of the perfusion-ratio must be due to a local action. In these circumstances a rapid change of the circulation is not observed but

a gradual decline does occur on breathing gas-mixtures of a low oxygen-tension. The significance of this regulation is discussed also with respect to pathological conditions.

In this connection some observations on the occlusion of lung-lobes, atelectasis and collateral ventilation are dealt with. As the atelectasis develops the circulation decreases as a result of mechanical factors. If however a collapse is prevented by a collateral ventilation, which is insufficient to maintain a normal alveolar oxygen-tension in the occluded part of the lung, a much slower decrease manifests itself, resembling the diminution found in experiments with local unilateral hypoxia. Some bronchospirographic results, indicating the existence of a similar reaction in men, have been selected from the clinical literature. Definite proof however is lacking, since the circulation of diseased lungs might be affected by other factors as well.

Chapter V deals with the question, whether the decrease of the circulation is of neural or of humoral origin. A survey of the anatomy of the vasomotoric lunginnervation and a description of the operative technique for the extirpation of the upper thoracic sympathetic ganglia in the rabbit is followed by a discussion of the experiments relating to this subject.

Vagotomy as well as extirpation of the cervical sympathetic together with the upper thoracic sympathetic ganglia on either one or both sides does not prevent the development of the reaction. An interval of one week between the operation and the experiments to allow for degeneration of the nerves does not alter the issue. These results as well as the gradual development and disappearance of the vascular reaction in the nitrogen-lung do not point to a neural origin. The effect of unilateral vagotomy and sympathectomy on the normal lung-circulation in the living rabbit has been investigated too.

In view of the possibility of a humoral agents being responsible, the effect of carbon-dioxide, adrenalin, acetylcholin, cholin and histamin on the normal circulation of the lung has been studied. This has been done by combining the methods described above with the unilateral administration of aerosols, containing the desired pharmaca. The results of the spirographic method show the variations in the oxygen-uptake of one lung with regard to that of the other and also the change of the ventilation-ratio. It is often difficult to judge whether a specific vascular effect or an altered ventilation-ratio should be held responsible for the observed modifications in the oxygen uptake.

Neither an artificially induced increase of the alveolar CO_2 -tension in the nitrogen-lung nor the administration of ergotamin or atropin by aerosols is able to suppress the effect of hypoxia on the circulation. It may be concluded that this effect is not caused by a low alveolar CO_2 -tension or by a local accumulation of adrenalin or acetylcholin. Antihistaminics too are without influence on the reaction, though they suppress completely the action of histamin-aerosols. Yet accumulation of histamin in the nitrogen-lung might be considered as a causal factor in the development of the vasoconstriction, since the histamin-content of

this lung has often been found to surpass that of the oxygen-lung by 50%. Moreover some remarkable facts have been observed in experiments with adrenalectomised rabbits, which are known to possess an increased sensitivity a.o. to histamin. In some of these animals unilateral ventilation with nitrogen causes a vasoconstriction within 15 minutes instead of the usual 8 hours. The rapid decline of the general condition of the animal (progressive fall of the blood-pressure) are to be considered as a serious complication of this kind of experiment.

Although the decrease of the circulation in the nitrogen-lung almost certainly must be assigned to the formation of some chemical substance in hypoxic lung-tissue, we did not succeed in defining the agent. Histamin may be involved; in that case one has to look for an explanation why antihistaminics are ineffective. In this connection the mechanism of action of these substances has been shortly considered.

The experiments with degeneration of the nerve-fibers have been supplemented by trials to eliminate the nerve-endings in the nitrogen-lung by inhalation of a novocain-aerosol. As this procedure fails to produce any significant effect on the vasoconstriction in the nitrogen-lung, no indications were obtained for the involvement of intrapulmonal reflexes.

The results of the experiments described above are fully represented in tabsels 38 up to 63 incl.

Either the arterial or the capillary bed must be the site of the vasoconstriction (chapter VI), as the nitrogen-lung is always found to be distinctly paler than the oxygen-lung. This decrease in the capacity of the vessels is shown in a photograph of an open thorax preparation. No clear difference in the calibre of these vessels however could be found in histological slides of both lungs. On intravenous injection of a carbon-suspension the greater part of the particles is caught by the capillaries in the oxygen-lung.

In addition to a contraction of the vessels or a swelling of cells in the vascular walls the activity of the smooth musculature of the ductus alveolares and of the smallest ramifications of the air-passages may be held responsible for narrowing the lung-vessels. According to von Gehlen and von Möllendorff this musculature may control the tension of the network of elastic fibers, which also encloses the vessels of the lung. Experiments in which the left and right pleural pressure were measured simultaneously indicate an increase in elastic tension of the nitrogen-lung. The volume of this lung however has not been compared with that of the other. Should local hypoxia induce a contraction of the smooth musculature of the nitrogen-lung, a decrease of the circulation might well result. The constancy of the ventilation-ratio only apparently contradicts this supposition.

Finally the results of an intravenous dye-injection in an open thorax preparation are shown in a series of pictures. The dye is seen first to enter the oxygen-lung. The slower circulation-rate combined with the smaller blood-capacity of the nitrogen-lung afford once more the conclusion that the circulation in this lung has decreased with regard to that in the oxygen-lung.

LITTERATUURLIJST

- Achard Cl., L. Binet en A. Leblanc, J. Physiol. Pathol. génér. 1927, **25**, 489.
- Ahlmark A., T. G. Kornerup en B. Tarras-Wahlberg, Skand. Arch. Physiol. 1938, **79**, 106.
- Allen C. M. van, G. Lindskog en H. Richter, Yale J. Biol. a. Med. 1930, **2**, 297.
- Andrus W. de Witt, Arch. Surg. 1925, **10**, 506.
- Antweiler H. J., Z. Elektrochem. 1938, **44**, 719, 831 en 888.
- Armstrong, Milit. Surgeon 1938, **83**, 148.
- Baarsma P. R., Dissertatie, med., Groningen 1943.
- Baltisberger W., Z. Anat. 1921, **61**, 249.
- Barcroft J., The respiratory function of the blood; Cambridge 1925; Part I, Lessons from high altitude, pg. 53.
- Baumberger J. P., XVII Internat. Physiol. Congress; Oxford 1947; Abstracts of communications, pg. 173.
- Bayliss L. E. en G. W. Robertson, Quart. J. exp. Physiol. 1939, **29**, 27.
- Becker-Freyseng H. en H. G. Clamann, Luftf.med. 1940, **4**, 1 en 1943, **7**, 272.
- Berggren S. M., Acta physiol. Scand. 1942, **4**, Suppl. 11.
- Bernard Claude, Leçons sur les anaesthésiques et l'asphyxie, pg. 370; Paris 1875.
- Berry J. L. en I. de Burgh Daly, Proc. Roy Soc. London 1931, **109** B, 319.
- Best C. H., H. H. Dale, H. W. Dudley en W. V. Thorpe, J. Physiol. 1927, **62**, 397.
- Bezanceon F., P. Braun, Soullas, Guillaumin, M. Cachin, Bull. Acad. Med. Paris 1936, **115**, 12.
- Binet L. en F. Bourlière, C. r. Soc. Biol. Paris 1941, **135**, 449.
- Björkman S., Acta med. Scand. 1934, Suppl. 56.
- Boeke J., Innervationsstudien XII; Acta Neerl. Morphol. 1943-'45, **5**, 131.
- Bohr Chr., in: Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen 1909, I, pg. 207 e.v.
- Bohr Chr. en V. Maar, Skand. Arch. Physiol. 1904, **16**, 41.
- Bovet D. en F. Walthert, Ann. Pharmaceut. Franç. 1944, **2**, Suppl., 1-45.
- Bradford J. R. en H. P. Dean, J. Physiol. 1894, **16**, 34.
- Braeucker W., Arch. klin. Chir. 1926, **139**, 1.
- Brinkman R. en M. N. J. Dirken, Acta brev. Neerl. 1940, **10**, 228.
- Brinkman R. en A. J. H. Wildschut, Acta med. Scand. 1938, **94**, 459.
- Bruce T., Acta tuberc. Scand. 1946, **20**, 68.
- Burn J. H., Physiol. Reviews 1938, **18**, 137.
- Chillingworth F. P. en R. Hopkins, Am. J. Physiol. 1920, **51**, 289.

- Churchill E. D. en A. Agassiz, *Am. J. Physiol.* 1926, **76**, 6.
 Clark E. R. en E. L. Clark, *Am. J. Anat.* 1932, **49**, 441.
 Cloetta M., *Pflügers Arch.* 1913, **152**, 339.
 Code C. F., *J. Physiol.* 1937, **89**, 257.
 Cohnheim en Litten, *Virchows Arch.* 1875, **65**, 99.
 Coryllos P. N. en G. L. Birnbaum, *Arch. Surg.* 1929, **14**, 1346.
 — — — — — *Am. J. med. Sci.* 1932, **183**,
 317, 326, 347.
 Dale H. H. en P. P. Laidlaw, *J. Physiol.* 1911, **41**, 318.
 Dale H. H. en A. N. Richards, *J. Physiol.* 1918, **52**, 110.
 Daly I. de Burgh, *J. Physiol.* 1930, **69**, 238.
 — — — — — *Physiol. Reviews* 1933, **13**, 149.
 — — — — — *Quart. J. exp. Physiol.* 1938, **28**, 357.
 Daly I. de Burgh, S. R. Elsdon, C. O. Hebb, G. von Ludany,
 B. Petrovskaja, *Quart. J. exp. Physiol.* 1942 (b), **31**, 227.
 Daly I. de Burgh, P. Foggie en C. O. Hebb, *Quart. J. exp.*
Physiol. 1940, **30**, 21.
 Daly I. de Burgh en C. O. Hebb, *Quart. J. exp. Physiol.* 1942
 (a), **31**, 211.
 Daly I. de Burgh, C. O. Hebb en B. Petrovskaja, *Quart. J.*
exp. Physiol. 1942, **31**, 129.
 Dautrebande L., E. Philippot, F. Nogarède en R. Charlier,
Arch. internat. Pharmacodyn. 1941, **66**, 138.
 Decourt Ph., *Presse médic.* 1942, nr. 54 (19/XII '42).
 Diebold O., *Dtsch. Z. Chir.* 1937, **248**, 611.
 Dijkstra C., *Beitr. Klin. Tuberk.* 1938, **92**, 445.
 Dirken M. N. J., *Dissertatie, med., Groningen* 1937.
 — — — — — *Naunyn Schmiedebergs Arch.* 1937, **187**, 462.
 Dirken M. N. J. en H. A. E. van Dishoeck, *Pflügers Arch.* 1937,
238, 713.
 Dirken M. N. J. en H. Heemstra, *Acta brev. Neerl.* 1942, **12**, 14.
 — — — — — *Arch. Neerl. Physiol.* 1947, *ter*
perse.
 Dirken M. N. J., J. K. Kraan, H. Oostinga en S. Woudstra,
Acta med. Scand. 1942, **109**, 514.
 Dirken M. N. J. en Jt. Niemeyer, *Arch. Neerl. Physiol.* 1935,
20, 562.
 Dixon W. E. en J. C. Hoyle, *J. Physiol.* 1930, **70**, 1.
 Dixon W. E. en F. Ransom, *J. Physiol.* 1912, **45**, 413.
 Drinker C. K., E. D. Churchill en R. M. Ferry, *Am. J.*
Physiol. 1926, **77**, 590.
 Eichler O. en G. Speda, *Naunyn Schmiedebergs Arch.* 1940, **195**, 152.
 Eichler O., G. Speda en E. Wolff, *Naunyn Schmiedebergs Arch.*
 1943, **202**, 412.
 Elliott T. R., *J. Physiol.* 1912, **44**, 374.
 Erikson E., *Skand. Arch. Physiol.* 1907, **19**, 46.
 Euler U. S. von, *J. Physiol.* 1932, **74**, 271.

- Euler U. S. von en G. Liljestrand, *Acta physiol. Scand.* 1946, **12**, 301.
- Fasciolo J. C. en H. Chiodi, *Am. J. Physiol.* 1946, **147**, 54.
- Feldberg W., *J. Physiol.* 1943, **101**, 432.
- Feldberg W. en E. Schilf, *Histamin*; Berlin 1930.
- Fick A., *Verhandl. physik. med. Gesellsch. Würzburg* 1870, **2**, 16.
- Findeisen W., *Pflügers Arch.* 1935, **236**, 367.
- Fine J. en C. K. Drinker, *Arch. Surg.* 1931, **22**, 495.
- Foggie P., *Quart. J. exp. Physiol.* 1937, **26**, 225 en 1940, **30**, 13.
- Franck Fr., *Arch. Physiol. Pathol. génér.* 1896, pg. 178 en 193.
- Frenckner P., *Acta oto-laryngologica* 1934, Suppl. 20.
- Fowler W. S. en J. H. Comroe, *Fed. Proc.* 1947, **6**.
- Fühner H. en E. H. Starling, *J. Physiol.* 1913, **47**, 286.
- Gaddum J. H., *Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe*; Leipzig 1936.
- Gebauer P. W., *J. Thorac. Surg.* 1939, **8**, 674.
- Gehlen H. von, *Gegenbaurs Morphol. Jb.* 1941, **85**, 186.
- Haldane J. S. en J. G. Priestley, *Respiration*; Oxford 1935.
- Hall H. L., *Am. J. Physiol.* 1925, **72**, 446.
- Halpern B. N., *Arch. internat. Pharmacodyn.* 1942, **68**, 339 en 1947, **74**, 314.
- Hamilton W. F., in: *Medical Physics (Lungs: circulation)*; 1944.
- Havlicek H., *Brüns Beitr. klin. Chir.* 1934, **160**, 174.
- Head H., *J. Physiol.* 1889, **10**, 279.
- Heirmann P. en Z. M. Bacq, *Arch. internat. Physiol.* 1940, **50**, 100.
- Hess R., *Dtsch. Arch. klin. Med.* 1912, **106**, 478.
- Heyrovski J., *Polarographie*; Springer 1941.
- Hirano T., *Tohoku J. exp. Med.* 1939, **37**, 322.
- Hirayama S., *Tohoku J. exp. Med.* 1926, **7**, 364.
- Ilkovic D., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 1934, **6**, 498.
- Ingle D. J., *Am. J. Physiol.* 1937, **118**, 57.
- Jacobaeus H. C. en T. Bruce, *Acta med. Scand.* 1940, **105**, (a)193, (b)211.
- Jacobaeus H. C., P. Frenckner en S. Björkman, *Acta med. Scand.* 1932, **79**, 174.
- Jarisch A. en C. de Lind van Wijngaarden, *Pflügers Arch.* 1926, **212**, 103.
- Karady S., B. Rose en J. S. L. Browne, *Am. J. Physiol.* 1940, **130**, 539.
- Keith A., in: L. Hill — *Further advances in physiology*; London 1909.
- Ken Kure, Ikeda en Sakurasawa, *Quart. J. exp. Physiol.* 1933, **22**, 339 (referaat: *J. Thorac. Surg.* 1933/34, **3**, 104).
- Kilian H., G. Schwörer en H. Schotzky, *Dtsch. Z. Chir.* 1935, **245**, 451, 557.
- Knoll Ph., *Sitz. Ber. Akad. Wiss. Wien* 1890; math.-naturw. Cl., 99, Abt. **3**, 5.
- Kochmann M., in: *Hb. exp. Pharmacol. — Ergänz. w. II*, 1936, pg. 140 e.v.
- Kolthoff I. M. en J. J. Lingane, *Polarography*; New York, 1946.

- Kraan J. K., Dissertatie, med., Groningen 1936.
- Kretz J., Wien. Arch. inn. Med. 1924, **7**, 555.
- Krogh A., Skand. Arch. Physiol. 1908, **20**, 279; 1910, **23**, 200 en 248.
— The anatomy and physiology of the capillaries; New Haven, 1929.
- Krogh A. en M. Krogh, Skand. Arch. Physiol. 1910, **23**, 179.
- Krogh A. en J. Lindhard, J. Physiol. 1914, **47**, 30 en 431.
- Kuma S., Mitt. Med. Fak. Kaiserl. Kyushu Univ. 1925, **10**, 117 (referaat Zentr. Bl. inn. Med. **42**, 866).
- Kurusu M., T. Matsushige en T. Iba, Mitt. Med. Akad. Kioto 1938, **23**, 881, 1089.
- Langley J. N., Ergebn. Physiol. 1902, II (2), pg. 863.
- Larsell O., J. compar. Neurol. 1921, **33**, 105.
- Larsell O. en S. Dow, Am. J. Anat. 1933, **52**, 125.
- Larsell O. en M. L. Mason, J. compar. Neurol. 1921, **33**, 509.
- Le Blanc E., Beitr. Klin. Tuberk. 1922, **50**, 21.
- Leiner G., M. Pinner en W. A. Zavod, J. Thorac. Surg. 1940, **10**, 32 en 1942, **11**, 241.
- Lewis Th., The bloodvessels of the human skin and their responses; London 1927.
- Lichtheim L., Die Störungen des Lungenkreislaufes und ihr Einfluss auf den Blutdruck; Berlin 1876.
- Liebermeister K., Naunyn Schmiedebergs Arch. 1934, **175**, 697.
- Lilienthal Jr. J. L., R. L. Riley, D. D. Proemmelen R. E. Franke, Am. J. Physiol. 1946; **147**, 199.
- Lindblom, 1926 (cit. Bruce — 1946).
- Loewy en von Schrötter, Z. exp. Pathol. u. Therap. 1905, **1**, 197.
- Löhr H., Z. ges. exp. Med. 1924, **39**, 67.
- Maar V., Skand. Arch. Physiol. 1902, **13**, 269; 1903, **15**, 1 en 1904, **16**, 358.
- Mac Gregor R. G., J. Physiol. 1933, **80**, 65.
- Mac Gregor R. G. en S. Peat, J. Physiol. 1933, **77**, 310.
- Mac Intosh F. C., J. Physiol. 1941, **99**, 436.
- Mathieu P. en H. Hermann, J. Physiol. Pathol. génér. 1925, **23**, 39 en 539.
- Meyer H. H., Experimentelle Pharmacologie; 9e Aufl., Berlin—Wien 1936 (pg. 197).
- Miller W. S., The lung; London 1934.
- Möllendorff W. von, Z. Anat. 1942, **111**, 224.
- Möllgaard H., Skand. Arch. Physiol. 1912, **26**, 315.
- Moore R. L., J. exp. Med. 1927, **46**, 819.
— Arch. Surg. 1931, **22**, 225.
- Moore R. L. en H. W. Cochran, J. Thorac. Surg. 1933, **2**, 468.
- Moore R. L., G. H. Humphreys en H. W. Cochran, J. Thorac. Surg. 1934, **3**, 573.
- Motley H. L., A. Cournand, L. Werko, A. Himmelstein en D. Dresdale, Am. J. Physiol. 1947, **150**, 315.
- Muralt A. von, Die Signalübermittlung im Nerven; Basel 1945 (pg. 157 e.v.).
- Nauta W. J. H. en F. A. Nelemans, cit. Nelemans 1947.

- Nelemans F. A., Geneeskundige gids 1947, nr. 9.
- Nolf P. en L. Plumier, C.r. Soc. Biol. 1906, **60**, 282.
- Oikiwa K., Tohoku J. exp. Med. 1931, **18**, 27.
- Openchowski Th., Pflügers Arch. 1882, **27**, 233.
- Pasteur Vallery-Radot, J. Hamburger en B. Halpern, Presse medic. 1947, 661.
- Pellerat J., Thèse Doc. Sc. nat.; Lyon 1945.
- Gazette medic. de France 1946, **53**, 137.
- Perla D. en J. M. Gottesman, Am. J. Physiol. 1929, **89**, 152.
- Petrovskaja B., Quart. J. exp. Physiol. 1939, **29**, 277.
- Policard A., Le poumon; Paris 1938.
- Ramanamanjary W., C.r. Soc. Biol. 1944, **138**, 480.
- Rauwerda P., Dissertatie, med., Groningen 1946.
- Redingius T., Dissertatie, med., Groningen 1922/23, nr. 8.
- Rein H. en D. Schneider, Klin. Wochenschr. 1934, **I**, 870.
- Reinhardt E., Virchows Arch. 1934, **292**, 322.
- Reiss M., Die Hormonforschung und ihre Methoden; Berlin 1934 (pg. 143).
- Riesser O., Naunyn Schmiedebergs Arch. 1937, **187**, 1.
- Robertson O. H., Physiol. Reviews 1941, **21**, 112.
- Roelsen E., Acta med. Scand. 1938, **95**, 452.
- Rohden von, Dtsch. Arch. klin. Med. 1913, **109**.
- Romm S. O., Pflügers Arch. 1924, **204**, 396.
- Rose B. en J. S. L. Browne, Am. J. Physiol. 1938, **124**, 412 en 1940, **131**, 589.
- Rose B. en S. Karady, Am. J. Physiol. 1939, **126**, P 614.
- Sakurai M., Mitt. Med. Akad. Kioto 1934, **10**, 568 en 753.
- Sanders A. G., XVII Internat. Physiol. Congress; Oxford 1947, filmdemonstratie.
- Schmiedehausen, Dissertatie Halle 1909.
- Schmit-Jensen H. O., Biochem. J. 1920, **14**, 4.
- Schumacher S., Z. mikrosk.anat. Forschung 1938, **43**, 107.
- Seemann G., Histobiologie der Lungenalveole; Jena 1931.
- Sendroy J., R. T. Dillon en D. D. van Slijke, J. Biol. Chem. 1934, **105**, 597.
- Sibul I., Pflügers Arch. 1935, **235**, 742 en 1938, **240**, 491.
- Sonne C., Acta med. Scand. 1936, **90**, 315 en 1940, **105**, 313.
- Staub A. M., Ann. Institut. Pasteur 1939, **63**, 400, 485.
- Staub H., Helv. Physiol. Acta 1946, **4**, 539.
- Stewart G. N., Am. J. Physiol. 1921, **58**, 20.
- Szczygielski J., Naunyn Schmiedebergs Arch. 1932, **166**, 319.
- Tarras-Wahlberg B., Skand. Arch. Physiol. 1936, **73**, Suppl.
- Tigerstedt R., Ergebn. Physiol. 1903, **2** (2), 528.
- Skand. Arch. Physiol. 1903, **14**, 259 en 1907, **19**, 231.
- Tiemann F., Z. Kreisl.frsch. 1935, **27**, 305.
- Tiemann F. en G. Voigt, Z. exp. Med. 1936, **97**, 534.
- Tinel J., Le système nerveux végétatif; Paris 1937.
- Törning K., Dissertatie Kopenhagen 1933, nr. 18.

- Toyama K., Z. ges. exp. Med. 1925, **46**, 168.
- Trendelenburg P., Pflügers Arch. 1924, **203**, 413.
- Ungar G., A. Grossiord en J. Brincourt, Ann. Anat. pathol. 1936, **13**, 189.
- Ungar G. en J. L. Parrot, C. r. Soc. Biol. Paris 1939, **131**, 1165.
- Verloop M. C., Dissertatie, med., Utrecht 1946.
- 1947, persoonlijke mededeling.
- Verzar F., Pflügers Arch. 1933, **232**, 322.
- Schweiz. Med. Wochenschr. 1946, **76**, 932.
- Verzar F. en L. Jeker, Pflügers Arch. 1936, **238**, 379.
- Wagner R., Z. Kreisl.frsch. 1935, **27**, 583.
- Wearn J. T., J. S. Barr en W. J. German, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1926, **24**, 114, 3250.
- Wearn J. T., A. C. Ernstene, A. W. Bromer, J. S. Barr, W. J. German en L. J. Zschiesche, Am. J. Physiol. 1934, **109**, 236.
- Weiss R., Z. ges. exp. Med. 1926, **53**, 138; 1928, **61**, 357.
- Wells J. A., H. C. Morris, H. B. Bull en C. A. Dragstedt, J. Pharmacol. 1945, **85**, 122.
- Werigo B., Pflügers Arch. 1892, **51**, 321.
- Whitehead W. K., E. J. O'Brien en W. M. Tuttle, J. Thorac. Surg. 1942, **11**, 266.
- Wiggers C. J., Physiol. Reviews 1921, **1**, 239.
- Wildschut A. J. H., Dissertatie, med., Groningen 1945.
- Wolffberg S., Pflügers Arch. 1871, **4**, 465.
- Wood H. C., Am. J. Physiol. 1902, **6**, 282.
- Woodbury R. A. en W. F. Hamilton, J. Pharmacol. 1941, **71**, 293.
- Wright G. W. en W. Woodruff, J. Thorac. Surg. 1942, **11**, 278.
- Wijman C. C. en C. Tum Suden, Am. J. Physiol. 1931, **97**, 571.
- Zavod W. A., J. Thorac. Surg. 1940, **10**, 27.
- Zeller E. A., Advances in enzymology; New York 1942, II, 93.
- Zernicke F., niet gepubliceerd (centrifuges van dit type, dat grote overeenstemming vertoont met een centrifuge met flexibele aandrijving volgens J. Blum — Rev. Sci Instrum. 1945, **16**, 31 — werden in 1942 voor enkele Nederlandse laboratoria geconstrueerd).

STELLINGEN

I.

De berekening van de effectieve alveolaire zuurstofspanning volgens Riley, Lilienthal, Proemmel en Franke is niet juist.

Amer. J. Physiol. 1946, **147**, 191.

II.

Een verschil tussen de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning bij zuurstofademhaling behoeft, ook indien een volledig diffusie-evenwicht tot stand komt, niet te berusten op een bijmenging van veneus bloed.

Berggren, Acta physiol. Scand. 1942, **4**, suppl. XI

III.

Het optreden van orthopnoe moet in hoofdzaak verklaard worden door een vermindering van de ongelijkmatigheid van de ventilatie in zittende houding.

IV.

Bij mononucleosis infectiosa dient met de mogelijkheid van een leverfunctie-stoornis rekening te worden gehouden.

V.

Bij een pyopneumothorax verzuime men niet de samenstelling van het gas te bepalen.

VI.

Bij in korte tijd optredende slik- en ademhalingsstoornissen bij een kind denke men o.a. aan myasthenie.

